

**Entwicklung von *N*-Acylanthranilsäureamiden als  
Wirkstoffe gegen *P. falciparum***

**DISSERTATION**

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Swetlana Heinrich**

aus Nowodolinka/Kasachstan

Marburg/Lahn 2011

Vom Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation

angenommen am: 28.09.2011

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. Martin Schlitzer

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Torsten Steinmetzer

Tag der mündlichen Prüfung am: 01.11.2011

*Für meine Eltern*

„Das Leben ist wie eine Schachtel Pralinen, man weiß nie, was man bekommt.“  
(Forrest Gump)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Malaria	1
1.2 Malariaerreger	2
1.2.1 Entwicklungszyklus der Plasmodien	3
1.2.1.1 Asexuelle Phase / Schizogonie	3
1.2.1.2 Sexuelle Phase / Gamogonie	4
1.3 Symptome der Malaria	5
1.3.1 Malaria tertiana	5
1.3.2 Malaria quartana	6
1.3.3 Malaria tropica	6
1.4 Diagnostik	7
1.5 Wirkstoffe	8
1.5.1 Historisches	9
1.5.2 4-Aminochinoline	11
1.5.2.1 Chloroquin	13
1.5.2.2 Amodiaquin	13
1.5.3. 8-Aminochinoline	14
1.5.3.1. Primaquin	15
1.5.4. Arylaminoalkohole	15
1.5.4.1 Chinin	16
1.5.4.2 Mefloquin	17
1.5.4.3 Halofantrin	17
1.5.4.4 Lumefantrin	18
1.5.5 Artemisinine	18
1.5.5.1 Artesunat und Artemether	21
1.5.6 Folsäureantagonisten	21
1.5.6.1 Hemmstoffe der Dihydropteroat-Synthase	22
1.5.6.2 Hemmstoffe der Dihydrofolat-Reduktase	23
1.5.6.3 Sulfadoxin/Pyrimethamin	24
1.5.6.4 Dapson/Chlorproguanil	25
1.5.7 Hemmstoffe der Atmungskette	25
1.5.8 Antibiotika	28
1.5.8.1 Doxycyclin	29

1.5.8.2 Clindamycin .....	30
1.5.9 Zusammenfassung.....	30
1.6 Wirkstoffe in der klinischen Entwicklung.....	32
<b>2. Aufgabenstellung.....</b>	<b>37</b>
<b>3. Ergebnisse und Diskussion.....</b>	<b>40</b>
3.1 Variation der Molekülregion A.....	41
3.1.1 Synthese der Piperazinderivate.....	41
3.1.2 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	44
3.2 Variation der Molekülregion B.....	46
3.2.1 Synthese der Arylessigsäurederivate.....	46
3.2.2 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	47
3.3 Variation der Molekülregion C.....	51
3.3.1 Benzophenon-Photochemie.....	51
3.3.2 Substitution des Benzophenongerüsts .....	53
3.3.3 Strukturvariationen des Phenylsubstituenten.....	56
3.3.4 Synthese der ( <i>R,S</i> )-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-	
-2-phenylacetyl-amino)benzamidderivate.....	57
3.3.5 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	58
3.3.6 Einfluss der Substituenten in meta-/para-Stellung der Anthranilsäure-	
grundstruktur.....	60
3.3.7 Synthese der ( <i>R,S</i> )-2-(2-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-	
-amino)- <i>N</i> -(4-methylbenzyl)benzamidderivate.....	61
3.3.8 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	61
3.3.9 Strukturvariationen des terminalen Phenylsubstituenten.....	64
3.3.10 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	65
3.3.11 Anthranilsäurederivate mit Alkylsubstituenten am terminalen Phenylrest...67	
3.3.12 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	68
3.3.13 Anthranilsäurederivate mit Halogensubstituenten am terminalen	
Phenylrest.....	70
3.3.14 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	71
3.3.15 Anthranilsäurederivate mit -M- und +M-Substituenten am terminalen	
Phenylrest.....	72
3.3.16 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen.....	72
3.3.17 Variation der Aminofunktion am terminalen Phenylrest.....	75

3.3.18 Synthese der Aminoderivate .....	76
3.3.19 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen .....	76
<b>4. Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>80</b>
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>87</b>
<b>6. Experimenteller Teil .....</b>	<b>95</b>
6.1 Verwendete Geräte und Methoden .....	95
6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften .....	98
6.3 Darstellung von 2-Aryl-2-bromessigsäuren .....	101
6.4 Darstellung von 2-Aminobenzamidderivaten .....	106
6.5 Darstellung verschiedener Vorstufen .....	154
6.6 Darstellung von 2-Aryl-2-halogenessigsäureamiden .....	159
6.7 Darstellung der Testsubstanzen .....	214
6.8 Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Biologischen Testung .....	312
6.8.1 Biologische Testung auf Inhibition am Dd2-Stamm .....	312
7.8.1.1 Methode A .....	312
7.8.1.2 Methode B .....	313
6.8.2 Biologischen Testung der Zytotoxizität der Substanzen .....	314
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>315</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>316</b>
<b>9. Anhang .....</b>	<b>318</b>
9.1 Erklärung .....	318
9.2 Veröffentlichungen .....	319
9.3 Lebenslauf .....	320
9.4 Danksagung .....	321

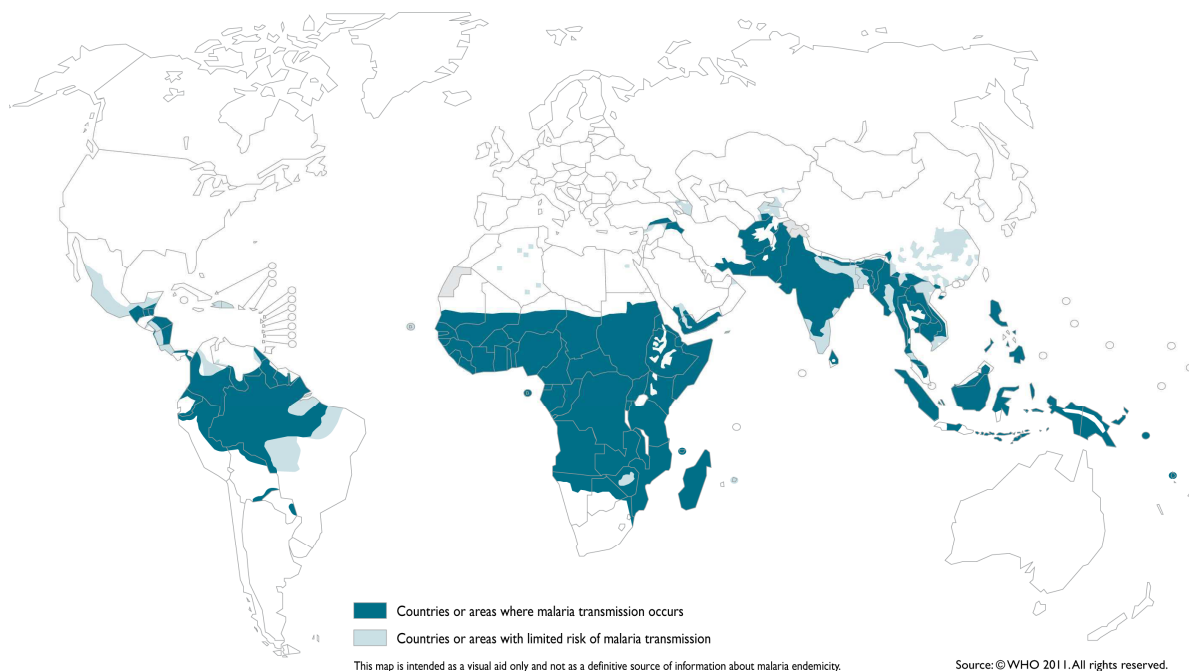




# 1. Einleitung

## 1.1 Malaria

Malaria ist eine tropentypische und weltweit eine der bedeutendsten parasitären Infektionskrankheiten. Sie wird durch Protozoen der Gattung *Plasmodium* verursacht und durch den Stich einer weiblichen Anopheles-Mücke (Vektor) auf den Menschen übertragen. Der Begriff Malaria leitet sich von dem italienischen Wort „*mal'aria*“ ab und heißt übersetzt „schlechte Luft“.<sup>[1]</sup> Dahinter verbirgt sich die Assoziation mit sumpfigen Gebieten, die für die Vermehrung der *Anopheles*-Mücke optimale Lebensbedingungen bieten. Malaria tritt in den tropischen und subtropischen Regionen der Erde weltweit in etwa 100 Ländern (weite Teile Afrikas, Indien, Brasilien, Afghanistan, Thailand, Indonesien, China)<sup>[2,3,4,5]</sup> endemisch auf (Abb. 1). Etwa 40% der Weltbevölkerung lebt in diesen Malaria-Endemiegebieten. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten im Jahr 2009 225 Millionen Menschen an Malaria, 781.000 starben daran.<sup>[6]</sup> 90% aller letalen Krankheitsverläufe werden im tropischen Afrika beobachtet, betroffen sind vor allem Kinder unter fünf Jahren, Schwangere und immungeschwächte Menschen.<sup>[6,7,8]</sup> Neben sozialen Problemen bedeutet dies für die betroffenen Länder auch eine große ökonomische Belastung.<sup>[9,10]</sup> Abbildung 1 zeigt die Regionen der Welt, in denen ein Malariarisiko besteht.



**Abbildung 1: Verbreitungsgebiete der Malaria, Stand 2010.<sup>[11]</sup>**

Im Jahr 2009 wurden in Deutschland 523 Malariaerkrankungen beim Robert-Koch-Institut (RKI) gemeldet, wobei es sich hierbei um durch Ferntourismus importierte Fälle handelt. Der größte Teil (92%) der Malaria-Erkrankungen wurde (wie auch in den Vorjahren) aus afrikanischen Ländern importiert. In 80% der Fälle wurde eine Infektion mit dem Erreger *Plasmodium (P.) falciparum* diagnostiziert.<sup>[12]</sup>

## 1.2 Malariaerreger

Bei den Malariaerregern handelt es sich um einzellige Eukaryoten (Protozoen) der Gattung *Plasmodium*. Von den über hundert existierenden Plasmodiumarten gelten vier als Erreger des Menschen und führen zu spezifischen Krankheitsbildern (Tab. 1).

**Tabelle 1: Malariaformen und ihre Erreger.**

<b>Erreger</b>	<b>Malariaform</b>
<i>P. falciparum</i>	Malaria tropica
<i>P. ovale</i> und <i>P. vivax</i>	Malaria tertiana
<i>P. malariae</i>	Malaria quartana

Diese Spezies unterscheiden sich erheblich sowohl hinsichtlich ihrer geographischen Verbreitung als auch in dem hervorgerufenen Krankheitsverlauf. Von den klassischen Malariaformen (Tab. 1) ist *P. falciparum* die vorherrschende Spezies im subsaharischen Afrika, sie tritt aber auch in vielen Regionen Südostasiens und Lateinamerikas auf.<sup>[13]</sup> Zu den weltweit verbreiteten Erregern zählen *P. malariae* mit einer verhältnismäßig niedrigen Anzahl an Infektionsfällen, und *P. vivax*, der besonders häufig in Indien, Südostasien und Südamerika auftritt.<sup>[14]</sup> *P. ovale* unterscheidet sich von den anderen drei Erregern bezüglich seiner Verbreitung dadurch, dass er sich hauptsächlich auf Westafrika beschränkt. Allerdings wird auch von Infektionen aus dem Mittleren Osten, dem indischen Subkontinent und Südostasien berichtet.<sup>[15]</sup> Nach den neuesten Forschungsergebnissen gibt es eine weitere Plasmodiumart, *Plasmodium knowlesi*, die bislang primär eine Erkrankung beim Affen verursachte, aber auch den Menschen infizieren kann.<sup>[16,17]</sup>

### 1.2.1 Entwicklungszyklus der Plasmodien

Die Entwicklung der Plasmodien ist gekennzeichnet durch parasitäres Wachstum in verschiedenen Wirten. Während des Entwicklungszyklus erfolgt ein Wirtswechsel zwischen Mensch und Insekt. Das Insekt, die weibliche Anopheles-Mücke, wird dann zum Vektor (Überträger) der Plasmodien auf den Menschen. Deshalb unterscheidet man die asexuelle Phase (Schizogonie) im menschlichen Zwischenwirt [blau dargestellt] von der sexuellen Phase (Gamogonie) [rot dargestellt] im Endwirt, der Anopheles-Mücke (Abb. 2).

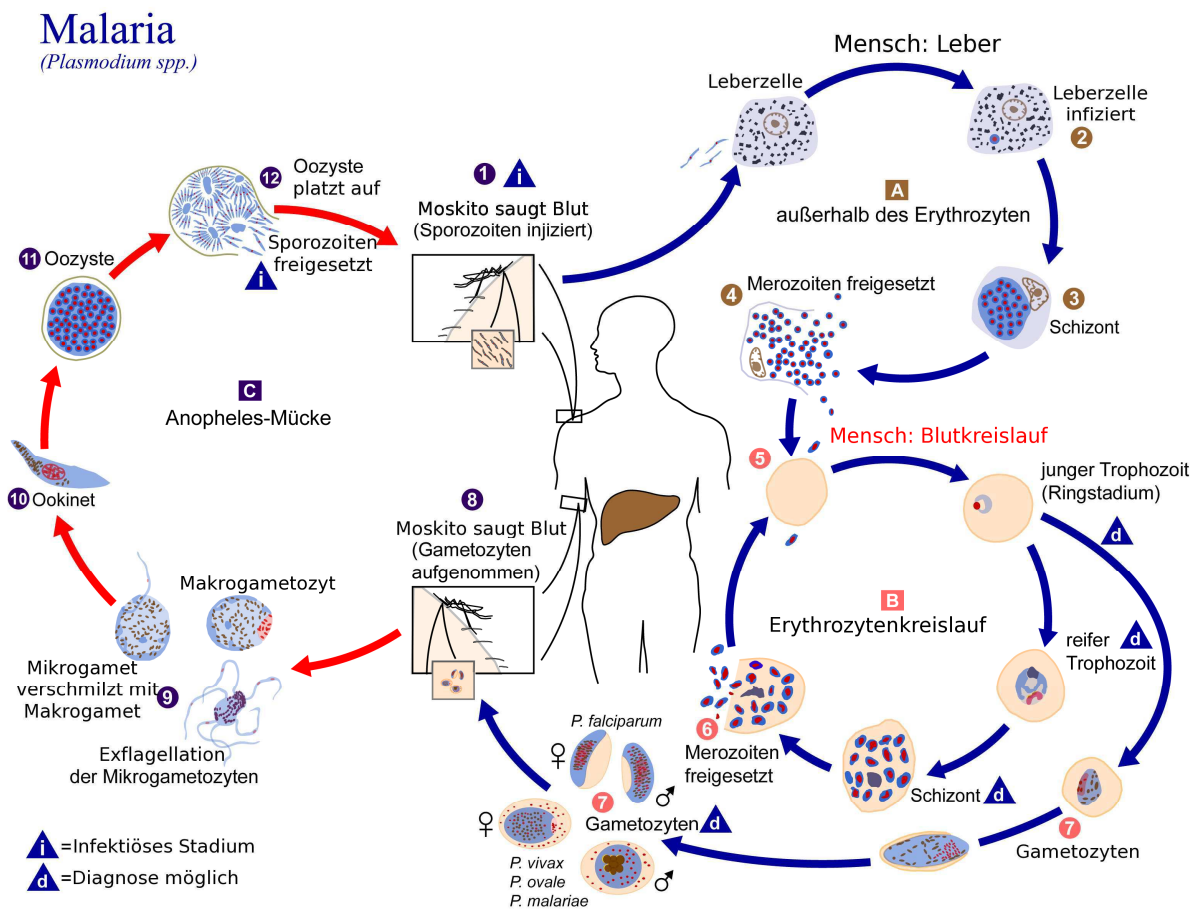


Abbildung 2: Entwicklungszyklus der Plasmodien.<sup>[18]</sup>

#### 1.2.1.1 Asexuelle Phase / Schizogonie<sup>[19]</sup>

Die für den Menschen infektiösen Stadien des Malariaerregers, die sogenannten Sporozoiten, befinden sich in den Speicheldrüsen weiblicher Anopheles-Mücken und gelangen durch den Stich dieser Insekten in den Organismus des Menschen. Innerhalb kurzer Zeit dringen sie aus dem Blutkreislauf in die Leberzellen ein, wo sie sich asexuell vermehren. In dieser sogenannten exo-erythrozytären Schizogoniephase entwickelt sich aus jedem Sporozoiten innerhalb von 9-16 Tagen ein Gewebsschizont. Bei *P. ovale* und *P. vivax* verbleibt ein Teil der Schi-

zonten in einer Art Ruhestadium (Hypnozoiten). Diese können in der Leberzelle Monate oder Jahre persistieren und schließlich zu einem erneuten Ausbruch der Krankheit führen. Nach abgeschlossener Schizogonie rupturiert die angeschwollene Leberzelle und entlässt bis zu 30000 Merozoiten als Merosomen<sup>[20]</sup> direkt in die Blutbahn, die dann die Erythrozyten befallen. Die Gesamtdauer der exo-erythrozytären Schizogonienphase ist vom jeweiligen Malariaerreger abhängig (*P. falciparum* 8-25 Tage, *P. vivax* 9-27 Tage, *P. ovale* 9-17 Tage, *P. malariae* 15-30 Tage). Die Merozoiten heften sich über spezifische Oberflächenrezeptoren an die Erythrozyten und dringen in diese ein. Innerhalb der Erythrozyten entstehen zunächst die sogenannten Ringformen (abgeleitet von ihrer Erscheinung im Lichtmikroskop), die sich dann über das Trophozoitenstadium zu Schizonten entwickeln (erythrozytäre Schizogonie). Nach einer charakteristischen Zeitspanne von 48 (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) bzw. 72 Stunden (*P. malariae*) kommt es zur Lyse der befallenen Erythrozyten. Die dadurch freigesetzten Merozoiten befallen weitere Erythrozyten, und ein neuer asexueller Vermehrungszyklus beginnt. Ein geringer Anteil der Merozoiten differenziert sich zu geschlechtlichen Formen, den Mikro- und Makrogametozyten. Werden diese Gametozyten von einer Anopheles-Mücke bei einer erneuten Blutmahlzeit aufgenommen, folgt ein sexueller Vermehrungszyklus in der Mücke mit der Bildung von Sporozoiten. Normalerweise werden erst mehrere Zyklen der asexuellen erythrozytären Schizogonie durchlaufen, bevor die Gametozyten gebildet werden. Bei Malaria tropica dauert die Gametozytogenese z. B. 10-12 Tage, während sie bei der Vivax-Malaria bereits nach dem fünften Tag einsetzt und sehr große Mengen an Gametozyten hervorbringt. Bei einer Infektion mit *P. malariae* ist der Beginn der Gametozytogenese auf 5-23 Tage nach Erstinfektion ausgedehnt.

#### **1.2.1.2 Sexuelle Phase / Gamogonie<sup>[19]</sup>**

Im Darm der weiblichen Anopheles-Mücke findet nach der Aufnahme von Mikro- und Makrogametozyten eine Ausreifung zu Gameten (Sporogonie) und deren Kopulation zu einer Zygote statt. Aus der Zygote entsteht ein motiles Stadium, der sogenannte Ookinet. Dieser ist in der Lage, das Darmepithel der Mücke zu durchdringen und sich somit zur Oozyste zu differenzieren. In dieser werden Sporozoiten gebildet und nach Ruptur der Oozyste freigesetzt. Nach ihrer Freisetzung wandern die Sporozoiten in die Speicheldrüsen der Anopheles-Mücke und sind für einen Zeitraum von 1-2 Monaten zur Infektion des Menschen verfügbar. Der Zyklus in der weiblichen Anopheles-Mücke dauert, abhängig von der Außentemperatur, zwischen 10-18 Tagen.<sup>[21]</sup>

### 1.3 Symptome der Malaria

Das klinische Bild der Malaria wird durch die erythrozytären Formen der Plasmodien im Zusammenspiel mit der Immunreaktion des Zwischenwirtes bestimmt. Durch den zyklischen Zerfall von parasitierten Erythrozyten gelangen zahlreiche Zelltrümmer und verschiedene Mediatoren, wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukine, in die Blutbahn. Diese verursachen eine systemische Entzündung und sind somit verantwortlich für die intermittierenden Fieberschübe sowie Kopf- und Gliederschmerzen. Häufig kommt auch Durchfall hinzu. Aufgrund dieser Symptomatik kann eine Malariaerkrankung leicht mit viralen Infektionskrankheiten (grippaler Infekt, Magen-Darm-Infektion) verwechselt werden. Ein weiteres Symptom ist die zunehmende Blutarmut (Anämie), die durch die fortlaufende Zerstörung von Erythrozyten und Dämpfung der Erythropoese durch die Zytokinfreisetzung hervorgerufen wird. Innerhalb einer Woche nach Beginn der Parasitämie kommt es zur Synchronisierung des Schizogoniezyklus, der bei *P. falciparum*, *P. ovale* und *P. vivax* innerhalb von 48 Stunden und bei *P. malariae* in 72 Stunden abläuft. In gleichen Zeitintervallen treten die Fieberanfälle auf, das heißt bei Malaria tertiana wiederholt sich der Fieberanfall jeden dritten Tag, bei Malaria quartana jeden vierten Tag. Bei Malaria tropica ist kein typischer Fiebrerrhythmus zu beobachten.<sup>[19,22,23,24]</sup>

#### 1.3.1 Malaria tertiana

Das Krankheitsbild der durch *P. ovale* und *P. vivax* ausgelösten Malaria tertiana ist weitgehend identisch. Beide Parasiten infizieren nur junge Erythrozyten (Retikulozyten), so dass die Parasitämie nur in 1-2% der Erythrozyten nachweisbar ist.<sup>[25,26]</sup> Ovale-Malaria stellt eine milde Verlaufsform der Malariaerkrankung dar, da sie nur selten zu lebensbedrohlichen oder letalen Komplikationen wie Milzruptur<sup>[27]</sup> oder akutem Lungenversagen (ARDS = Acute respiratory distress syndrome)<sup>[28]</sup> führt. Vivax-Malaria wurde fälschlicherweise lange Zeit als eher gutartig eingestuft. Neuere Fallzahlen erreichen fast die der Falciparum-Malaria.<sup>[29]</sup> Innerhalb weniger Tage erfolgt oft eine typische Rhythmisierung der Fieberanfälle, die dann alle 48 Stunden auftreten. Die Inkubationszeit beträgt zwischen 14 und 20 Tagen. Wegen des Vorkommens ruhender Parasitenformen in der Leber (Hypnozoiten) kann es nach überstandener Malaria tertiana nach mehreren Monaten oder sogar Jahren noch zu Rückfällen kommen.<sup>[30]</sup>

### 1.3.2 Malaria quartana

Die durch *P. malariae* verursachte Malaria quartana verläuft in der Regel mit nur milden Symptomen. Die Parasiten infizieren vorwiegend alte Erythrozyten; daraus resultiert ebenfalls eine niedrige Parasitämie (1-2%). Eine Glomerulonephritis kann aufgrund chronischer Bildung von Immunkomplexen mit Ablagerung in der Niere auftreten. Das klinische Bild wird durch auftretende Fieberschübe in einem 4-Tages-Rhythmus bestimmt. Malaria quartana hat eine Inkubationszeit von 16-59 Tagen, diese ist erheblich länger als bei den übrigen Krankheitsformen. Im Unterschied zur Malaria tertiana entstehen keine Hypnozoiten in der Leber und deshalb keine latenten hepatischen Verläufe. Spätanfälle einer Malaria quartana (Rekrudeszenzen) resultieren möglicherweise aus persistierenden Formen von *P. malariae* in Gefäßendothelien. Diese sehr lange Überlebenszeit im menschlichen Organismus (bis zu 50 Jahren) führt dazu, dass ein infizierter Blutspender auch noch Jahre nach einer Malariaerkrankung Parasiten im Blut haben und eine Infektion beim Empfänger verursachen kann.<sup>[31]</sup>

### 1.3.3 Malaria tropica

Die Infektion mit *P. falciparum* führt zur Malaria tropica, einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung. Die Letalität der Malaria tropica bei nichtimmunen Personen liegt bei  $\geq 20\%$ .<sup>[32]</sup> Die Pathogenese der *P. falciparum*-Infektion ist ein komplexes Zusammenspiel von parasiten-induzierten Veränderungen der Erythrozyten<sup>[33]</sup> und Störungen der Mikrozirkulation, begleitet von der lokalen und systemischen Immunreaktion. Diese Pathomechanismen führen zu mehreren klinischen Formen der Malaria tropica mit unterschiedlichem Schweregrad. Das Adhäsionsprotein PfEMP-1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein-1), das die Plasmodien auf der Erythrozytenoberfläche exprimieren, vermittelt die Anhaftung der Erythrozyten an membranständige Rezeptoren auf dem Endothel der Endstrombahn (Zytoadhärenz) und auch an andere nicht befallenen Erythrozyten (Rosettenbildung).<sup>[34,35]</sup> Auf diese Weise werden die Parasiten der Blutzirkulation entzogen und verbleiben im Kapillarbett innerer Organe, sie sequestrieren. Der Vorteil für den Parasiten besteht in der Umgehung der für ihn tödlichen Milzpassage,<sup>[36]</sup> bei der alte und krankhaft veränderte Blutzellen phagozytiert und abgebaut werden. Die Auswirkungen für den Infizierten sind schwerwiegend: Durch die adhärierenden Erythrozyten kommt es zu multiplen Gefäßverschlüssen der Endstrombahn. Dies führt bei einem ausgeprägten Befall zu einer hypoxischen Schädigung innerer Organe, besonders von Gehirn (cerebrale Malaria), Niere und Lunge, die für die schweren Verläufe

und tödlichen Komplikationen der Malaria tropica verantwortlich sind. Die cerebrale Malaria, die typischerweise mit einer zunehmenden Bewusstseinseintrübung bis hin zum Koma einhergeht, ist die schwerste Verlaufsform. Sie ist in den meisten Fällen für die hohe Letalität (25-50% trotz adäquater Therapie) sowie für neurologische Defizite, insbesondere bei Kindern, verantwortlich.<sup>[33]</sup> Die Schwere der Erkrankung und das Auftreten von Komplikationen korreliert im Wesentlichen mit der Parasitämie. Diese ist bei Malaria tropica besonders ausgeprägt, da *P. falciparum*, im Unterschied zu den anderen Malariaerregern, Erythrozyten jedes Alters befallen kann.<sup>[37]</sup> Bei schweren Verläufen können  $\geq 15\%$  aller Erythrozyten betroffen sein. Bei der Lyse der parasitierten Erythrozyten kommt es zu einer ausgeprägten hämolytischen Anämie und zur Freisetzung verschiedener Mediatoren. Diese verursachen eine massive inflammatorische Antwort mit extrem hohen Zytokinspiegeln, die in ein allgemeines Entzündungssyndrom (SIRS = *Systemic inflammatory response syndrom*) übergehen kann. Die hämolytische Anämie ist in Afrika eine der häufigsten Todesursachen kleiner Kinder und schwangerer Frauen.<sup>[38,39]</sup>

**Tabelle 2: Übersicht der Malariaerkrankungen.**

Erkrankung	Inkubationszeit	Dauer der Blutschizogonie	Fieber- rhythmus	Parasit- ämie	Symptomatik (bei Nichtimmunen)
Malaria tertiana	14 Tage bis > 1 Jahr	48 h (meist synchron)	48 h	1-2%	Fieber jeden 2. Tag
Malaria quartana	16-59 Tage (gelegentlich länger)	72 h (meist synchron)	72 h	1-2%	Fieber jeden 3. Tag
Malaria tropica	6-30 Tage (gelegentlich länger)	48 h (oft asynchron)	irregulär	unbegrenzt	irreguläres Fieber, Organkomplikationen

## 1.4 Diagnostik

Die **mikroskopische Untersuchung** des sogenannten „dicken Tropfens“ bzw. dünner Blutausstriche auf Plasmodien ist ein sehr einfach und kostengünstig durchzuführendes labordiagnostisches Verfahren bei bestehendem Malariaverdacht (Abb. 3). Dies gilt als der „Goldstandard“ der Malariadiagnostik. Bei positivem Befund können die Plasmodienspezies anhand morphologischer Kriterien differenziert und der prozentuale Anteil befallener Erythrozyten bestimmt werden. Ein einmaliges negatives Untersuchungsergebnis schließt jedoch eine Malariaerkrankung nicht sicher aus, zumal zu Beginn der Symptome oder nach vorausgegangener antibiotischer Behandlung die Parasitendichte im peripheren Blut gering sein

kann. Bei fortbestehendem klinischem Verdacht muss die Untersuchung mehrfach in 6- bis 12-stündigen Abständen wiederholt werden.<sup>[40,41]</sup>

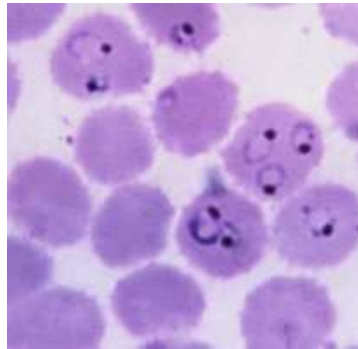


Abbildung 3: Typischer Giemsa-gefärbter Blutausstrich mit zahlreichen Ringformen von *P. falciparum*.<sup>[42]</sup>

Kommerzielle Schnelltests (ICT Malaria, P.F.®-Test, OptiMal®-Test) beruhen auf dem Nachweis **parasitenspezifischer Antigene** im Vollblut (*Histidine-rich-protein 2* und *Parasite-lactate-dehydrogenase*). Sie zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus, haben jedoch den gefährlichen Nachteil, bei hoher Parasitämie falsch negativ zu sein.<sup>[43]</sup> Somit können Schnelltests hilfreich sein, wenn die mikroskopische Diagnostik nicht sofort verfügbar ist, stellen aber keine Alternative zum gefärbten Ausstrich dar.<sup>[44]</sup>

Die **Polymerase-Kettenreaktion (PCR)** ist mit Abstand das sensitivste Verfahren in der Malaria-Diagnostik: Es ermöglicht den Nachweis von Plasmodien in Fällen mit niedriger Parasitämie sowie bei vorliegenden Mischinfektionen mit verschiedenen Malariaerregern.<sup>[45]</sup> Sie ist jedoch aufgrund des hohen Material- und Zeitaufwands für den Akutfall ungeeignet.<sup>[46]</sup>

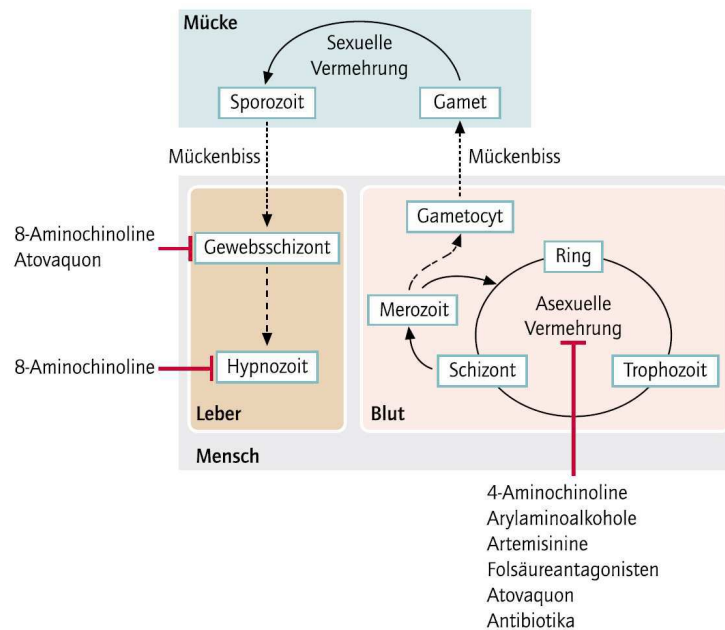
**Serologische Untersuchungsmethoden** sind zur Diagnostik einer akuten Malariainfektion ungeeignet, da die Antikörper erst einige Tage nach Erkrankungsbeginn nachweisbar sind.<sup>[47]</sup>

## 1.5 Wirkstoffe

Bekannte Arzneistoffe sind gegen die verschiedenen Entwicklungsstadien der Malariaerreger unterschiedlich wirksam (Abb. 4). Die meisten Wirkstoffe sind sogenannte Blutschizontozide, das heißt sie unterdrücken die Vermehrung der Plasmodien in den Erythrozyten. Sie werden sowohl zur Therapie als auch zur Suppressionsprophylaxe verwendet. Suppressionsprophylaxe bedeutet, dass die Infektion nicht verhindert wird, sondern nur die klinisch relevanten Blutstadien bekämpft werden. Gewebsschizontozide Substanzen hemmen die primären Leberstadien und wirken somit kausal prophylaktisch. Einige Wirkstoffe weisen beide Wirkqualitäten



auf. Die Eliminierung der Hypnozoiten von *P. ovale* und *P. vivax* bezeichnet man als Radikalkur.<sup>[48,49]</sup>



**Abbildung 4: Angriffspunkte der Malariatherapeutika auf unterschiedliche Entwicklungsstadien der Parasiten im Menschen.**<sup>[50]</sup>

Die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe der Malaria lassen sich nach strukturellen Gesichtspunkten oder anhand ihrer Zielstruktur in sieben Klassen einordnen.<sup>[51]</sup>

- 4-Aminochinoline (Chloroquin, Amodiaquin)
- 8-Aminochinoline (Primaquin)
- Arylaminoalkohole (Chinin, Mefloquin, Halofantrin, Lumefantrin)
- Artemisinine (Artemether, Artesunat)
- Folsäureantagonisten (Sulfadoxin/Pyrimethamin, Dapson/Chlorproguanil)
- Hemmstoffe der Atmungskette (Atovaquon/Proguanil)
- Antibiotika (Doxycyclin, Clindamycin)

## 1.5.1 Historisches

Die gepulverte Rinde des aus Südamerika stammenden Baumes *Cinchona peruviana* wurde schon vor mehr als 350 Jahren zur Therapie der Malaria eingesetzt.<sup>[52]</sup> 1820 gelang die Isolierung des Chinins (**11**) (Abb. 10), des wirksamen Alkaloids der Cinchonarinde (Chinarinde),

die jedoch sehr aufwendig und teuer war. 1856 versuchte William Henry *PERKIN* die Totalsynthese von Chinin (**11**). Dieser Versuch missglückte zwar völlig, als Nebenprodukt konnte er aber einen malvenfarbigen Farbstoff, das sogenannte Mauvein, isolieren. Die Entdeckung von *PERKIN* wurde zur Keimzelle der Farbenindustrie, die besonders in Deutschland große Bedeutung erlangte.<sup>[53]</sup> Seit den achtziger Jahren des 19. Jahrhunderts wurden diese Farbstoffe zum Anfärben von Mikroorganismen verwendet. Paul *GUTTMANN* und Paul *EHRlich* stellten bei Färbeversuchen mit Methylenblau (**1**) (Abb. 5) fest, dass sich der Malariaerreger damit besonders gut anfärben ließ. Diese Erkenntnis führte zu der Annahme der selektiven Toxizität von Methylenblau (**1**) gegenüber Plasmodien. 1891 berichteten *EHRlich* und *GUTTMANN* über die Heilung von zwei Malaria tertiana-Patienten durch die Gabe von Methylenblau (**1**). Damit war das erste synthetische Antimalariamittel gefunden und der Weg für weitere Entwicklungen vorgezeichnet.

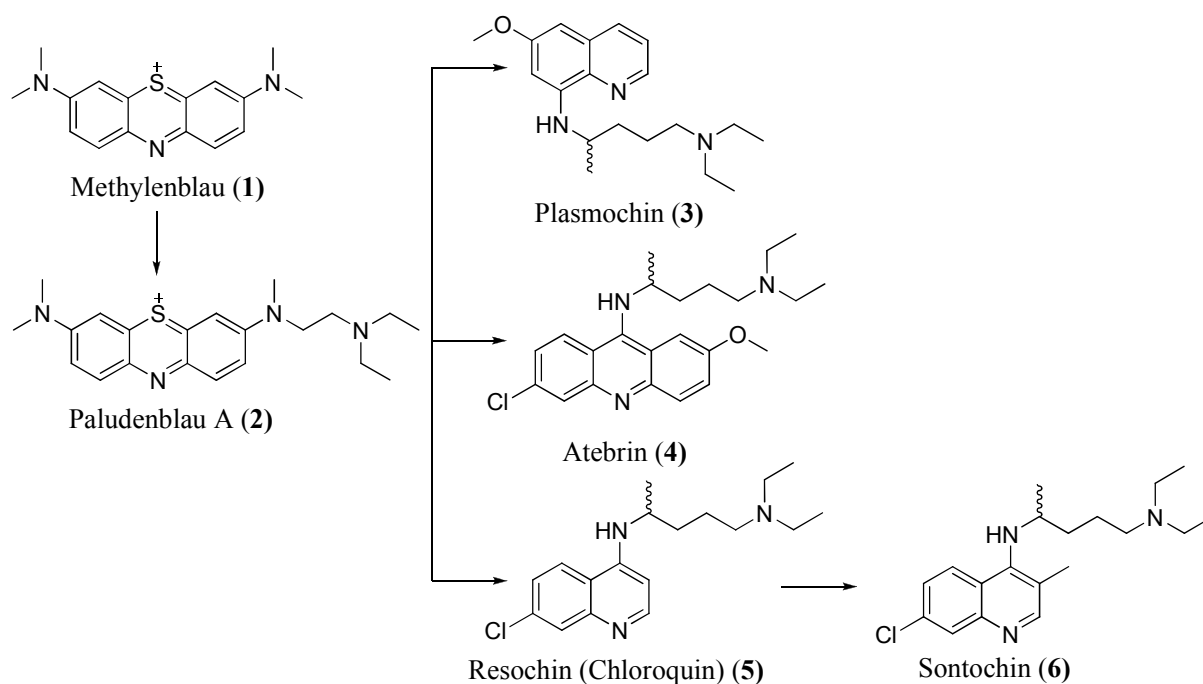


Abbildung 5: Die Entwicklung der synthetischen Malariatherapeutika aus Methylenblau (**1**).<sup>[50]</sup>

In den 1920er Jahren wurden in den Laboratorien der Bayer AG in Elberfeld zahlreiche Derivate der Methylenblaustruktur synthetisiert. Das Paludenblau A (**2**) (Abb. 5) entstand durch die Einführung einer basischen Seitenkette und zeigte eine deutlich verbesserte Wirkung.<sup>[54]</sup> Der verbesserten Wirkung von Paludenblau A (**2**) stand jedoch die Tatsache entgegen, dass es sich dabei immer noch um einen blauen Farbstoff handelte, der zu möglichen Hautverfärbungen der Patienten führen konnte. Durch die Verknüpfung von verschiedenen Diaminoalkylresten mit diversen Heterozyklen entstanden die ersten synthetischen Malaria-

therapeutika Plasmochin (**3**) (GB, USA: Pamaquin) und Atebrin (**4**) (GB: Mepacrine, USA: Quinacrine) (Abb. 5).<sup>[55]</sup> Beide Substanzen wurden in großem Umfang im zweiten Weltkrieg vor allem im Südwestpazifik eingesetzt. Das farbige Acridinderivat Atebrin (**4**) führte bei längerer Einnahme zu einer Gelbfärbung der Haut. Auf der Suche nach einem nicht gefärbten Wirkstoff wurden in den Laboratorien in Elberfeld die chemisch eng verwandten Verbindungen Resochin (**5**) (1934) und Sontochin (**6**) (1936) synthetisiert (Abb. 5), die sich vom Atebrin (**4**) hinsichtlich des Ringsystems (ein Chinolinring anstelle eines Acridinrings) unterscheiden.<sup>[54]</sup> Das Resochin (**5**) wurde wegen anfänglicher Bedenken hinsichtlich seiner Toxizität erst 1950 unter dem Namen Chloroquin (**5**) (Resochin<sup>®</sup>) in den Handel gebracht. Es wurde zum Malariatherapeutikum schlechthin.<sup>[1,56]</sup>

### 1.5.2 4-Aminochinoline

Als strukturelle Gemeinsamkeiten weisen die 4-Aminochinoline neben dem namensgebenden 4-Aminochinolin-Grundgerüst eine basische Seitenkette an der Aminogruppe in der 4-Position sowie einen Chlorsubstituenten in der 7-Position des Chinolinrings auf (Abb. 6).

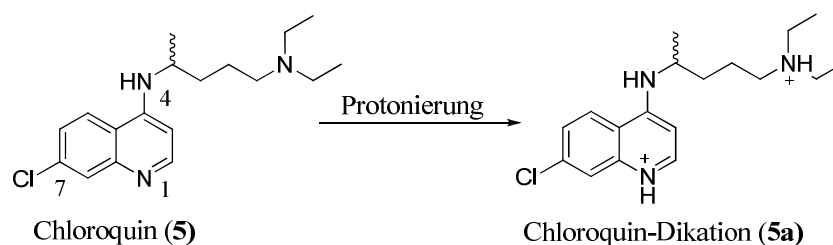
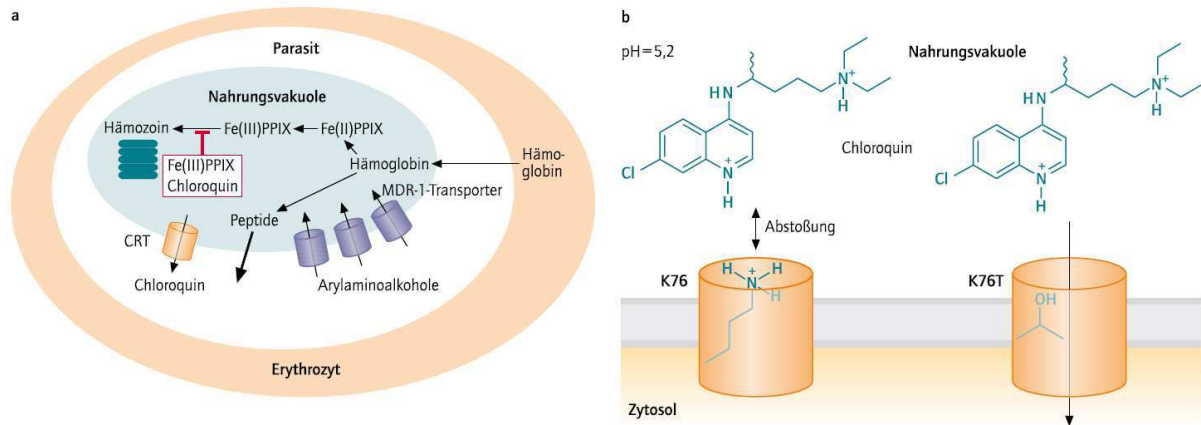


Abbildung 6: Chloroquin (**5**) und sein Dikation (**5a**).

Ihre antiparasitäre Wirkung beschränkt sich auf die Entwicklungsstadien des Parasiten, in denen aktiv Hämoglobin abgebaut wird (Trophozoiten- und frühes Schizontenstadium).<sup>[57]</sup> Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Man nimmt an, dass die 4-Aminochinoline die Entgiftung von freiem Häm stören, das beim Abbau von Hämoglobin entsteht. Um seinen Nährstoffbedarf<sup>[58]</sup> während des intraerythrozytären Wachstums zu decken und die osmotische Stabilität innerhalb der Wirtszelle aufrecht zu erhalten,<sup>[59]</sup> nimmt der Parasit das Hämoglobin der Wirtszelle durch einen phagozytose-ähnlichen Vorgang auf und transportiert es zur Nahrungsvakuole. In der sauren Nahrungsvakuole (pH-Wert = 5.18)<sup>[60]</sup> wird das Hämoglobin durch verschiedene Proteasen in kleine Peptide und freies Häm gespalten. Letzteres wird durch Oxidation des zweiwertigen zum dreiwertigen

Eisen in das Ferriprotoporphyrin IX (FPPIX) umgewandelt. Höhere Konzentrationen des FPPIX sind giftig für den Malariaparasiten. Aus diesem Grund wird es von ihm durch eine nicht-enzymatische Aggregatbildung zum ungiftigen Hämozin, dem mikroskopisch sichtbaren Malariapigment, umgewandelt (Abb. 7a).<sup>[61]</sup>



**Abbildung 7: a) Komplexbildung zwischen Chloroquin (5) und Ferriprotoporphyrin IX und dadurch bedingte Schädigung des Parasiten; b) Mechanismus der Chloroquinresistenz.**<sup>[50]</sup>

Bei dem in der Nahrungsvakuole herrschenden pH-Wert von 5.18 liegen 4-Aminochinoline als Dikationen vor (Abb. 6). Aufgrund dieser zweifach positiven Ladung sind sie nicht mehr membrangängig und können die Nahrungsvakuole nicht verlassen (Abb. 7b). In der Nahrungsvakuole wird somit eine um mehrere Zehnerpotenzen höhere Konzentration als im Cytoplasma erreicht. Die 4-Aminochinoline bilden dort stabile Komplexe mit FPPIX und erhöhen somit den Anteil an nicht aggregierten FPPIX-Molekülen, die für den Parasiten tödlich sind.<sup>[62,63,64]</sup> Nach neueren Hypothesen sollen die 4-Aminochinolin-FPPIX-Komplexe mit einem nicht identifiziertem Membran-Target interagieren und durch Calciumfreisetzung zum vorzeitigen Verklumpen der hämoglobintransportierenden Vesikel führen.<sup>[65]</sup>

Die Resistenz gegenüber Chloroquin (5) wird durch eine Mutation (K76T) im *Pf*CRT-Gen verursacht (Abb. 7b). Dieses Gen kodiert für ein Protein der *Drug/Metabolite-Transporter*-Superfamilie den sogenannten Chloroquin-Resistenz-Transporter (CRT). Der CRT ist in der Membran der Nahrungsvakuole lokalisiert, seine physiologische Funktion ist bisher unbekannt. Im Wildtyp des CRT befindet sich in der Position 76 die Aminosäure Lysin, deren Seitenkette unter den sauren Bedingungen der Nahrungsvakuole positiv geladen ist. Diese positive Ladung verhindert durch Abstoßung den Zutritt des Chloroquin-Dikations (5a) zur Substratbindungsregion des CRT-Proteins. Durch den Austausch des basischen Lysins gegen die neutrale Aminosäure Threonin (K76T) durch Punktmutation entfällt diese

Abstoßung, und das Chloroquin-Dikation (**5a**) kann nun die Nahrungsvakuole verlassen.<sup>[66,67,68,69]</sup>

### 1.5.2.1 Chloroquin (5)

Chloroquin (**5**) (Abb. 6) wurde seit seiner Einführung in den 1950er Jahren wegen seiner hohen Wirksamkeit, einfachen Anwendung, relativ guten Verträglichkeit und kostengünstigen Produktion zum bedeutendsten Malariamedikament. Es wurde sowohl zur Prophylaxe als auch zur Behandlung einer akuten Malariainfektion eingesetzt. Mit dem Ziel, die Malaria auszurotten, wurde es sogar Speisesalz beigemischt und einer breiten Bevölkerung zur Verfügung gestellt.<sup>[56,63]</sup> Chloroquin (**5**) gilt als gut verträglich und kann von schwangeren Frauen sowie kleinen Kindern eingenommen werden. Eine lästige aber harmlose Nebenwirkung ist ein unangenehmer Juckreiz, der bei Personen afrikanischer Herkunft häufiger auftritt. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie irreversible Schädigung der Retina und des Sehnervs treten erst bei höheren Dosen oder bei langjähriger Anwendung (kumulative Dosen von etwa 100 g) auf.<sup>[50]</sup> Aufgrund der massiven Verwendung von Chloroquin (**5**) wurden die Parasiten einem enormen Selektionsdruck ausgesetzt. Bereits 1957 traten die ersten Chloroquinresistenzen auf.<sup>[70]</sup> Heute sind fast alle *P. falciparum*-Parasiten resistent gegen Chloroquin (**5**); daher ist es weder zur Therapie noch zur Prophylaxe dieser Malaria einsetzbar. Im Gegensatz dazu sind *P. ovale*, *P. malariae* und, mit Einschränkungen, *P. vivax* noch weitgehend empfindlich gegenüber Chloroquin (**5**).<sup>[49]</sup>

### 1.5.2.2 Amodiaquin (7)

Ein weiterer Vertreter der 4-Aminochinoline ist das Amodiaquin (**7**) (Abb. 8), das durch den Phenylsubstituenten an der 4-Aminogruppe eine deutlich lipophilere Seitenkette im Vergleich zum Chloroquin (**5**) aufweist. Aufgrund einer Dialkylaminomethylgruppe an diesem Aromaten gehört Amodiaquin (**7**) zu den 4-Aminochinolininen mit einer Mannich-Base-Partialstruktur. Die aromatische Seitenkette reduziert vermutlich die Affinität des Amodiaquins (**7**) zum CRT, so dass es gegen einige chloroquinresistente Parasiten wirksam ist. Es gibt jedoch eine deutliche Kreuzresistenz zwischen Amodiaquin (**7**) und Chloroquin (**5**),<sup>[71,72]</sup> die regional sehr unterschiedlich ausgeprägt ist. In einigen asiatischen Ländern liegt die mittlere Versagerquote der Amodiaquin-Monotherapie zwischen 60-80%.<sup>[50]</sup> Nach oraler Aufnahme wird Amodiaquin (**7**) in der Leber innerhalb von 6-12 Stunden vollständig zum aktiven

Metaboliten Monodesethylamodiaquin umgewandelt. Die Eliminationshalbwertszeit von Monodesethylamodiaquin liegt bei 9-31 Tagen.<sup>[73]</sup> Der therapeutische Wert von Amodiaquin (**7**) wird signifikant durch das bei der Biotransformation der *p*-Aminophenol-Partialstruktur entstehende Chinonimin (**8**) (Abb. 8) reduziert.

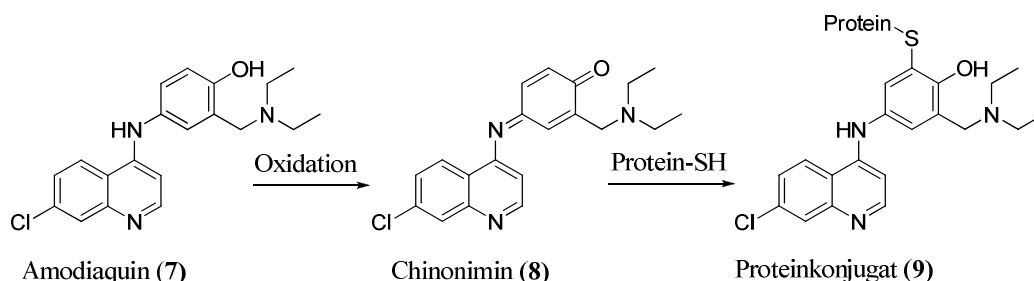


Abbildung 8: Biotransformation von Amodiaquin (**7**).<sup>[39]</sup>

Dieses Chinonimin (**8**) ist sehr leicht durch Schwefelnucleophile (v. a. aus Leberproteinen) angreifbar, deshalb können schwere Leberschäden daraus resultieren. Darüber hinaus können nach dem gleichen Mechanismus gebildete Proteinkonjugate (**9**) eine Immunreaktion gegen das blutbildende System auslösen, die zu einer lebensbedrohlichen Agranulozytose führen kann.<sup>[74,75]</sup> Aus diesen Gründen ist Amodiaquin (**7**) in westlichen Ländern nicht mehr erhältlich. Da diese schwerwiegenden Nebenwirkungen nur bei einer länger andauernden prophylaktischen Anwendung auftreten, wird dieses preisgünstige Therapeutikum in Afrika weiterhin zur Behandlung einer akuten Malariainfektion eingesetzt. Amodiaquin (**7**) wird dort oft als Kombinationspartner für Artesunat (**18**)<sup>[76]</sup> oder Sulfadoxin (**23**) / Pyrimethamin (**25**) verwendet.<sup>[51,77,78]</sup>

### 1.5.3 8-Aminochinoline

Die 8-Aminochinoline weisen eine Aminoalkylkette an der Aminogruppe in der 8-Position sowie eine Methoxygruppe in der 6-Position des Chinolinrings auf (Abb. 9).

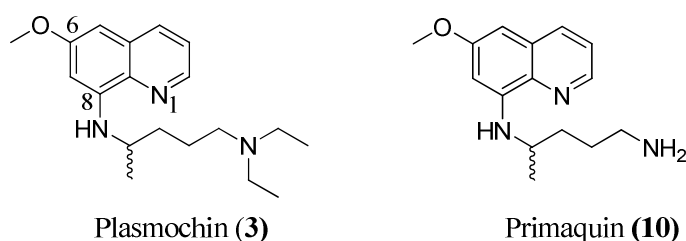


Abbildung 9: 8-Aminochinoline.

Plasmochin (**3**) wurde 1925 als erster therapeutischer Vertreter dieser Substanzklasse eingeführt, kam jedoch wegen seiner Toxizität nur eingeschränkt zur Anwendung.<sup>[79]</sup> Der Ersatz der terminalen Diethylaminogruppe des Plasmochins (**3**) durch eine einfache Aminogruppe führte zum Primaquin (**10**), das seit 1952 einen festen Platz in der Malariatherapie einnimmt.

#### 1.5.3.1 Primaquin (**10**)

Primaquin (**10**) ist gegen alle parasitären Leberstadien wirksam und ist die einzige Substanz, die zur Eliminierung der hepatischen Dauerformen (Hypnozoiten) von *P. ovale* und *P. vivax* zur Verfügung steht. Aufgrund seiner Wirkung auf die primären Leberstadien ist Primaquin (**10**) zur kausalen Prophylaxe geeignet, für diese Indikation aber nicht zugelassen. Weiterhin verhindert Primaquin (**10**) die Ausbildung fertiler Gametozyten. Die Wirkung auf die erythrozytären Formen der Parasiten ist jedoch gering.<sup>[80]</sup>

Als Wirkmechanismus wird ein Eingriff in die mitochondriale Atmungskette des Parasiten postuliert: Metaboliten des Primaquins (**10**) mit einer Chinoniminstruktur weisen einen Ubichinon-antagonistischen Effekt auf und führen damit zur Hemmung des Elektronentransports in der mitochondrialen Atmungskette. Weiterhin sollen diese Metaboliten einen Reduktions-Oxidations-Zyklus durchlaufen, der bei Personen mit einem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel zu einer Verarmung an reduziertem Glutathion führt.<sup>[79]</sup> Die Bildung von Methämoglobin sowie eine lebensbedrohliche intravasale Hämolyse sind bei diesen Personen die gravierendsten Nebenwirkungen des Primaquins (**10**).<sup>[81]</sup> Vor einer Anwendung ist daher unbedingt der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Status zu bestimmen. Ein weiterer Nachteil von Primaquin (**10**) ist die kurze Eliminationshalbwertszeit von 4-6 h, denn die Standardtherapie zur Beseitigung der Hypnozoiten erfordert eine Behandlungsdauer von 14 Tagen.<sup>[77]</sup> Weiterhin ist es in der Schwangerschaft kontraindiziert, da der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Status beim Föten nicht bestimmbar ist.<sup>[51,62,82]</sup>

#### 1.5.4 Arylaminoalkohole

Abbildung 10 zeigt die derzeit therapeutisch und prophylaktisch eingesetzten Arylaminoalkohole. Diese weisen als gemeinsame namensgebende Strukturelemente ein lipophiles aromatisches System, eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe und einen sekundären Alkohol auf. Obwohl das Chinin (**11**) als der älteste bekannte Wirkstoff zur Therapie der Malaria zu dieser Substanzklasse gehört, ist der Wirkmechanismus dieser Gruppe nicht vollständig geklärt. Es

wird postuliert, dass Arylaminoalkohole, wie auch die 4-Aminochinolin-FPPIX-Komplexe mit einem nicht identifizierten Membrantarget interagieren, jedoch im Gegensatz zu den genannten Komplexen die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen hemmen und damit die Verschmelzung der hämoglobintransportierenden Vesikel mit der Nahrungsvakuole verhindern.<sup>[65]</sup>

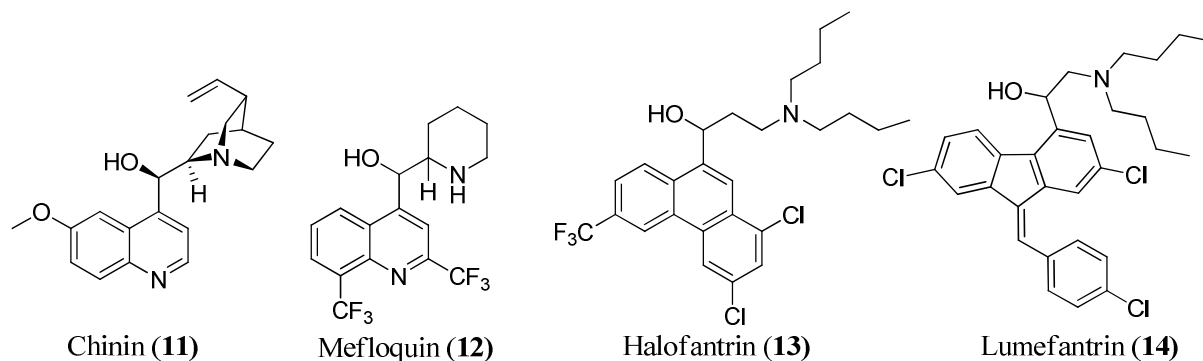


Abbildung 10: Arylaminoalkohole.

Neben dem CRT-Transporter befindet sich ein weiterer Transporter in der Membran der Nahrungsvakuole: der sogenannte MDR1-Transporter (MDR = *Multi drug resistance*), der die Arylaminoalkohole aus dem Cytosol in die Nahrungsvakuole transportiert. Die Empfindlichkeit der Parasiten gegenüber Arylaminoalkoholen wird entscheidend durch diesen MDR1-Transporter bestimmt. Eine Resistenz gegen Arylaminoalkohole sowie eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber dem Dihydroartemisinin (**16**) entsteht durch eine zunehmende Anzahl an MDR1-Transportern in der Membran der Nahrungsvakuole, hervorgerufen durch eine Zunahme der Wildtyp-Kopien des MDR1-Gens.<sup>[39,62]</sup>

#### 1.5.4.1 Chinin (**11**)

Chinin (**11**) (Abb. 10) gilt als Prototyp der Arylaminoalkohole und wird in reiner Form schon seit 1820 in der Malariatherapie eingesetzt. Trotz der fast 200-jährigen Anwendung ist es immer noch gegen die meisten Malaria-Parasiten wirksam,<sup>[83]</sup> wobei im südostasiatischen Raum vermehrt chininresistente *P. falciparum* Stämme zu finden sind.<sup>[84]</sup> Chinin (**11**) ist immer noch eines der wichtigsten Medikamente zur Behandlung der unkomplizierten Malaria<sup>[85]</sup> und oft die einzige therapeutische Option zur parenteralen Therapie der komplizierten Malaria.<sup>[86]</sup> Seine Anwendung wird nicht unerheblich durch die Tatsache erschwert, dass reines Chinin (**11**) als Fertigarzneimittel in vielen europäischen Ländern nicht mehr im Handel ist. Zur vollständigen Ausheilung einer Malaria tropica ist die Gabe von Chinin (**11**) über mindestens sieben Tage erforderlich. Es treten jedoch bereits nach einer Behandlungsdauer von nur drei Ta-



gen unangenehme reversible Nebenwirkungen auf, die unter dem Begriff Cinchonismus zusammengefasst werden: Symptome sind Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen und Übelkeit. Häufig führen diese Nebenwirkungen, gerade auch in Verbindung mit dem bitteren Geschmack oraler Darreichungsformen, zum vorzeitigem Therapieabbruch.<sup>[87]</sup> Potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind eine Hypoglykämie aufgrund einer Insulinfreisetzung und Herzrhythmusstörungen.<sup>[88,89,49]</sup>

#### 1.5.4.2 Mefloquin (12)

Mefloquin (12) (Abb. 10) ist ein synthetischer Arylaminoalkohol, der 1985 als Lariam® in die Malariatherapie eingeführt wurde. Es zeigt eine hohe Aktivität gegen die meisten chloroquin-resistenten Parasiten:<sup>[90]</sup> So ist die Wirksamkeit der Mefloquin-Monotherapie in Afrika und Amerika meist größer als 90%, in einigen Gegenden Südostasiens jedoch kann die Erfolgsrate auf unter 40% sinken.<sup>[51]</sup> In Asien wird Mefloquin (12) deshalb häufig in fixer Kombination mit Artesunat (18) eingesetzt.<sup>[91]</sup> Da Mefloquin (12) wegen seiner langen Halbwertszeit (21 Tage) zur Prophylaxe nur einmal wöchentlich gegeben werden muss, wird es häufig mit dieser Indikation eingesetzt. Bei der prophylaktischen Anwendung kann es zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, Depressionen, Angstzuständen und Panikattacken kommen. Die Relevanz und die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist in diversen Artikeln intensiv diskutiert worden: Konsens besteht darüber, dass diese Nebenwirkungen vor allem in Laienkreisen übertrieben dargestellt worden sind. Mefloquin (12) ist kontraindiziert bei Personen mit neuropsychiatrischen Erkrankungen oder Mefloquin-Nebenwirkungen in der Vorgeschichte.<sup>[90]</sup> Gleiches gilt sicherheitshalber bei allen Tätigkeiten, bei denen eine uneingeschränkte psychomotorische Leistungsfähigkeit gegeben sein muss, z. B. beim Bergsteigen, Fliegen oder Tauchen.<sup>[50,92,93]</sup>

#### 1.5.4.3 Halofantrin (13)

Das seit 1988 in der Therapie verwendete Halofantrin (13) (Abb. 10) wirkt als Blutschizontozid und zeigt eine ausgeprägte Aktivität sowohl gegen chloroquinsensitive als auch chloroquinresistente *P. falciparum*-Stämme.<sup>[94,95]</sup> Der stark lipophile Wirkstoff ist praktisch wasserunlöslich und sollte daher zur Verbesserung der gastrointestinalen Resorption mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen werden.<sup>[77]</sup> Die Einnahme von Halofantrin (13) ist mit einem hohen Risiko von potentiell tödlichen Herzrhythmusstörungen verbunden, da es zu einer Ver-

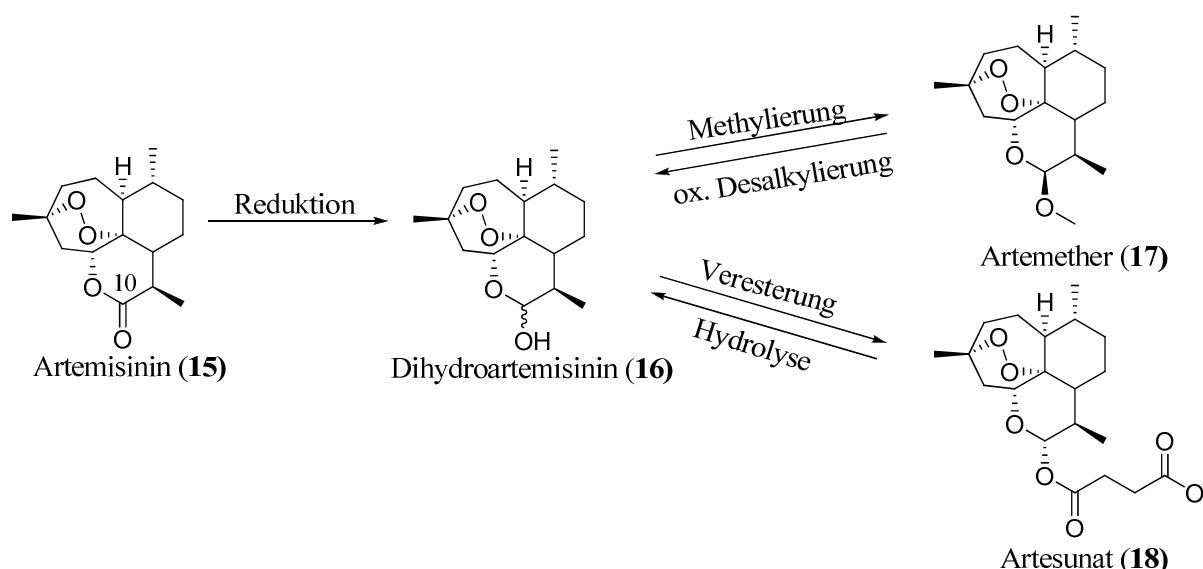
längerung der QT-Strecke durch Hemmung des  $K^+$ -Einstroms kommen kann. Daher ist der Wirkstoff in den meisten westlichen Staaten nicht mehr erhältlich.<sup>[89,96,97]</sup>

#### 1.5.4.4 Lumefantrin (14)

Das in China entwickelte Lumefantrin (**14**) (Abb. 10), das früher auch als Benflumetol bezeichnet wurde, ist ein weiterer synthetischer Arylaminoalkohol. Lumefantrin (**14**) ist dem Halofantrin (**13**) strukturell sehr ähnlich, jedoch deutlich schwächer wirksam.<sup>[98]</sup> Auch wurden für Lumefantrin (**14**) keine arrhythmogenen Effekte beschrieben.<sup>[99]</sup> Strukturell bedingt ist Lumefantrin (**14**) eine sehr lipophile Substanz, deren orale Bioverfügbarkeit interindividuell starken Schwankungen unterliegt. Nach oraler Aufnahme ist die Resorption um das 16-fache höher, wenn sie mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen wird, wobei die geringe Menge von 1.3 g Fett pro Einnahme (am besten in Form von Milch) bereits ausreichend ist, um wirksame Plasmakonzentrationen zu erreichen.<sup>[100]</sup> *In vitro* zeigt Lumefantrin (**14**) einen synergistischen Effekt mit Artemether (**17**).<sup>[101]</sup> Diese Kombination wird derzeit unter dem Handelsnamen Riamet<sup>®</sup> (Riamet<sup>®</sup> = Handelsname in Industrieländern; Coartem<sup>®</sup> = Handelsname in Entwicklungsländern) verwendet.<sup>[102,103]</sup>

#### 1.5.5 Artemisinine

Pflanzenauszüge des einjährigen Beifußes (*Artemisia annua*) wurden in China schon vor 2000 Jahren zur Behandlung febriler Erkrankungen verwendet. Der aktive Inhaltsstoff, das Sesquiterpenlaktone Artemisinin (**15**) (Abb. 11), wurde 1972 isoliert und wird seitdem als Malaria-therapeutikum eingesetzt.<sup>[104,105]</sup> Artemisinin (**15**) selbst ist eine hochkristalline Verbindung, die sowohl in Öl als auch in Wasser unlöslich ist. Diese schlechten Lösungseigenschaften von Artemisinin (**15**) führen dazu, dass nur die semisynthetischen Artemisininderivate (Dihydroartemisinin (**16**), Artemether (**17**), Artesunat (**18**)) verwendet werden, die ausgehend vom Artemisinin (**15**) durch eine Variation am C10-Atom synthetisiert werden (Abb. 11).<sup>[106]</sup> Die hauptsächlich wirksame Substanz ist das durch Metabolisierung entstehende Dihydroartemisinin (**16**) (DHA). Es entsteht sowohl durch eine schnelle und vollständige Hydrolyse aus dem Artesunat (**18**) als auch deutlich langsamer durch oxidative Desalkylierung vom Artemether (**17**). DHA (**16**) unterliegt einer intensiven Biotransformation und wird in hydrophile, schnell ausscheidbare Metabolite überführt: So ergibt sich eine Eliminationshalbwertszeit von 40-60 Minuten.<sup>[107]</sup>

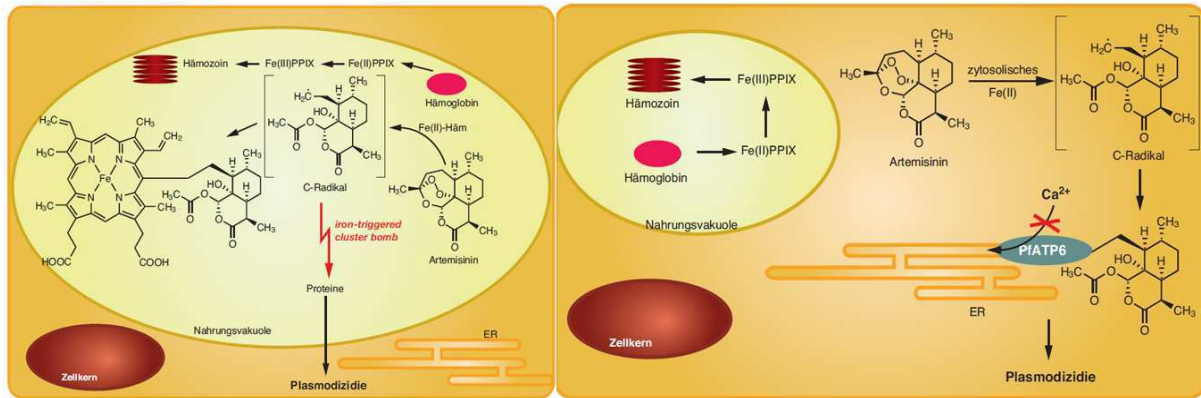


**Abbildung 11: Semisynthetische Derivate des Artemisinins (15).**

Durch Reduktion der Laktonteilstruktur von Artemisinin (15) erhält man Dihydroartemisinin (DHA) (16), das durch eine Halbacetalstruktur gekennzeichnet ist. Die Methylierung der Hydroxylgruppe des DHA (16) liefert Artemether (17), der chemisch gesehen ein Vollacetal und kein Ether ist. Um Artesunat (18) herzustellen, wird DHA (16) mit einer der beiden Carboxylgruppen der Bernsteinsäure verestert. Artemether (17) ist lipophiler als DHA (16), während Artesunat (18) aufgrund seiner freien Carboxylatgruppe deutlich hydrophiler als DHA (16) ist.<sup>[108]</sup>

Alle drei Wirkstoffe DHA (16), Artemether (17) und Artesunat (18) stellen hochgradig anti-parasitäre Verbindungen dar. Durch ihre Wirkung auf die frühen und späten Ringstadien reduzieren sie die Parasitenlast um den Faktor  $10^4$  pro asexuellem Zyklus.<sup>[106]</sup> Außerdem besitzen die Artemisinine eine Aktivität gegen die Gametozyten,<sup>[109]</sup> die für die Infektion der *Anopheles*-Mücken und damit für die Übertragung von Malaria verantwortlich sind.<sup>[110]</sup> Damit sind die Artemisinine die schnellsten und wirksamsten Malariatherapeutika, die heute bekannt sind.<sup>[108]</sup> Sie weisen als strukturelle Gemeinsamkeit eine ungewöhnliche 1,2,3-Trioxan-Partialstruktur auf, ein für die Wirksamkeit essentielles Endoperoxid.<sup>[111]</sup> Bezüglich des Wirkmechanismus der Artemisinine wurde lange Zeit angenommen, dass eine Eisen-II-vermittelte Spaltung der Endoperoxidstruktur zur Bildung von hochreaktiven Kohlenstoffradikalen in der Nahrungsvakuole führt, die dann wahllos mit dem Häm selbst und allen sich in ihrer Reichweite befindlichen Proteinen reagieren und diese inaktivieren bzw. die Detoxifikation des Häms verhindern (Abb. 12 links).<sup>[112]</sup> O'NEILL und POSNER haben im Bezug auf diesen Wirkmechanismus das Bild der Artemisinine als „eisengezündete Streubomben“ („*iron-triggered cluster bombs*“) geprägt.<sup>[113]</sup> Demnach ist jedoch die Entwicklung einer Resistenz wegen des unspezifischen Wirkmechanismus und des Fehlens eines definierten Zielproteins unwahrscheinlich. Als alternativer Wirkmechanismus wird eine spezifische Hemmung einer

membranständigen Calcium-ATPase (*Pf*ATP6) und somit der Transport von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen in das endoplasmatische Retikulum diskutiert (Abb. 12 rechts). Die daraus resultierenden zellulären Auswirkungen auf den Parasiten sind bisher jedoch genauso wenig bekannt wie die Notwendigkeit einer eisenvermittelten Radikalbildung.<sup>[114]</sup>



**Abbildung 12: Wirkmechanismus der Artemisinine.**<sup>[17]</sup>

Die Wirkung der Artemisinine beruht entweder auf einer unspezifischen Modifikation von Proteinen (links) oder der spezifischen Hemmung einer  $\text{Ca}^{2+}$ -Pumpe (rechts).

Es spricht einiges für diesen Erklärungsansatz: Zum einen wurden markierte Artemisinine nur außerhalb der Nahrungsvakuole gefunden, zum anderen entfalten Artemisinine ihre Wirkung schon auf parasitäre Entwicklungsstadien, in denen noch kein Hämoglobinabbau stattfindet. Darüber hinaus wurde in *Plasmodium*-Isolaten, die eine deutlich verminderte Empfindlichkeit gegenüber Artemether (**17**) aufweisen, ein mutiertes *Pf*ATP6-Gen gefunden.<sup>[111,115]</sup> Nach neuesten Erkenntnissen wird das parasitäre Mitochondrium als weiterer Angriffspunkt diskutiert. Durch die in der Mitochondrienmembran vorhandenen Eisenionen kommt es zur Spaltung der Endoperoxidstruktur und zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, die letztendlich den Elektronentransport stören und zum Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials führen.<sup>[116]</sup>

Bislang zeigten sich Artemisinine erstaunlich nebenwirkungsarm. Im Tierversuch wurden sowohl eine Neuro- als auch eine Fetotoxizität beobachtet.<sup>[117,118]</sup> Beim Menschen gibt es trotz breiter Anwendung keine Hinweise auf eine Neurotoxizität. Anhand von Studienergebnissen wird die Anwendung der Artemisinine im zweiten und dritten Trimenon einer Schwangerschaft empfohlen. Mit einer Anwendung im ersten Trimenon ist man zurückhaltend, da die Sicherheit der Artemisinine aufgrund geringer Fallzahlen nicht gewährleistet werden kann.<sup>[119,120,121]</sup>

### 1.5.5.1 Artesunat (18) und Artemether (17)

Mit Artesunat (18) und Artemether (17) stehen zwei hochgradig potente Wirkstoffe der Malaria-therapie zur Verfügung. Um der Ausbildung von Resistenzen vorzubeugen und die Effizienz der Therapie zu verbessern, empfiehlt die WHO die Anwendung von Artemisinin-basierten Kombinationstherapien (ACT).<sup>[103]</sup> Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit werden die Artemisinine häufig mit Wirkstoffen mit längeren Halbwertszeiten kombiniert (Mefloquin (12), Lumefantrin (14), Amodiaquin (7), Sulfadoxin (23) / Pyrimethamin (25)). Nach spätestens drei Tagen sind die Artemisinine vollständig aus dem Kreislauf eliminiert. Ab diesem Zeitpunkt erfolgt nur noch eine Monotherapie mit dem Kombinationspartner, dessen Wirksamkeit letztendlich über den Therapieerfolg entscheidet. Artemether (17) ist in fixer Kombination mit Lumefantrin (14) als Riamet® (in Industrieländern) und Coartem® (in Entwicklungsländern) erhältlich. Der häufigste Artemisinin-basierte Kombinationspartner ist jedoch das intravenös, intramuskulär, oral oder auch rektal applizierbare Artesunat (18). Besonders erwähnenswert ist, dass die intravenöse Gabe von Artesunat (18) und Doxycyclin (32) oder der Einsatz von Artesunat (18) als Monopräparat das als Standardtherapie zur Behandlung der komplizierten Malaria intravenös verabreichte Chinin (11) ersetzen kann.<sup>[39,50]</sup>

### 1.5.6 Folsäureantagonisten

Im Gegensatz zum Menschen, der auf die Aufnahme von Dihydrofolsäure (21) mit der Nahrung angewiesen ist, sind Protozoen in der Lage, diese aus einfachen Vorstufen *de novo* zu synthetisieren oder über den *salvage pathway* zu gewinnen (Abb. 13).<sup>[122]</sup> Aus Hydroxymethyl-dihydropterindiphosphat (19) und 4-Aminobenzoessäure entsteht via Dihydropteroat-Synthase zunächst die Dihydropteroinsäure (20), aus der durch Anlagerung von Glutaminsäure Dihydrofolsäure (21) gebildet wird. In einer weiteren NADPH-abhängigen Reaktion wird Dihydrofolsäure (21) durch die Dihydrofolat-Reduktase zur Tetrahydrofolsäure (22) reduziert. Die entstehende Tetrahydrofolsäure (22) spielt eine wichtige Rolle bei der Biosynthese von Thymin, Purinnucleotiden und mehreren Aminosäuren (Met, Gly, Ser, Glu und His).<sup>[123]</sup> Sowohl das Fehlen der Dihydropteroat-Synthase beim Menschen als auch eine ausreichend unterschiedliche Struktur von plasmodialer und humaner Dihydrofolat-Reduktase zeichnen diesen Biosyntheseweg als selektiven Angriffspunkt für Chemotherapeutika aus. Die Dihydropteroat-Synthase-Inhibitoren Sulfadoxin (23) und Dapson (24) weisen als Monotherapeutika eine recht schwache antiparasitäre Wirkung auf, wirken jedoch synergistisch mit

den Dihydrofolat-Reduktase-Inhibitoren Pyrimethamin (**25**) und Chlorproguanil (**28**), so dass sie ausschließlich in Kombination mit diesen eingesetzt werden.<sup>[124]</sup> Chlorproguanil (**28**) und Proguanil (**26**) stellen Prodrugs dar und werden erst durch eine Cytochrom-P450-Enzym vermittelte Oxidation in ihre eigentlichen Wirkformen Cyclochlorguanil (**29**) und Cycloguanil (**27**) überführt.

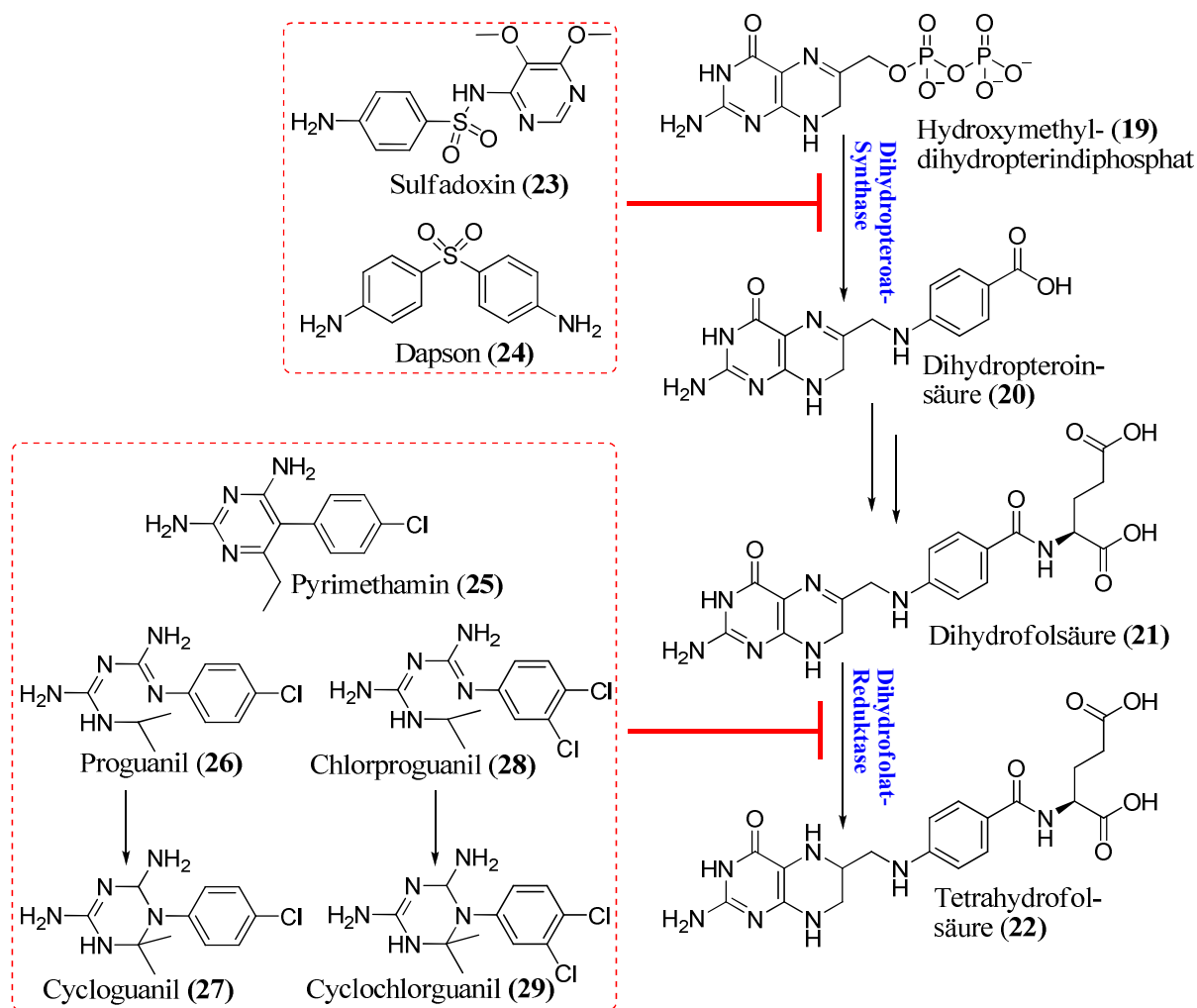


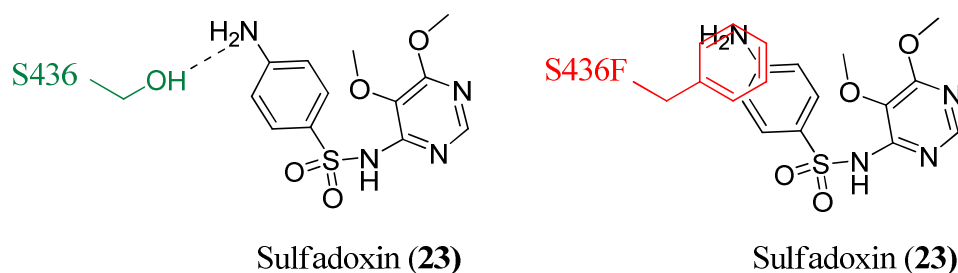
Abbildung 13: Vereinfachtes Schema der Tetrahydrofolsäuresynthese und der Inhibitoren, die in diesen Biosyntheseweg eingreifen.

### 1.5.6.1 Hemmstoffe der Dihydropteroyl-Synthase

Die Dihydropteroyl-Synthase (DHPS) katalysiert die Substitution des Diphosphats im Hydroxymethyldihydropterindiphosphat (**19**) durch 4-Aminobenzoessäure. Sulfadoxin (**23**) und Dapsone (**24**) hemmen aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit 4-Aminobenzoessäure die DHPS kompetitiv und verhindern somit die Bildung der Dihydropteroylserine (**20**). Zusätzlich

reagieren sie als falsche Substrate mit dem Hydroxymethyldihydropterindiphosphat (**19**) unter Ausbildung von Sulfa-Dihydropteroaten, die ebenfalls einen antiparasitären Effekt, möglicherweise durch Hemmung der parasitären Dihydrofolat-Reduktase, aufweisen.<sup>[125]</sup>

Zu einer deutlich verminderten Empfindlichkeit gegenüber den Dihydropteroat-Synthase-Inhibitoren kam es durch die Selektion von Stämmen, die mehrere Mutationen in dem für die Dihydropteroat-Synthase kodierenden dhps-Gen akkumuliert haben. Eine wichtige Wechselwirkung zwischen den DPHS-Inhibitoren und ihrem Zielenzym beruht auf der Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxygruppe eines Serins in Position 436 und der 4-Aminogruppe des Inhibitors (Abb. 14 links). Durch den Austausch dieses Serins gegen Alanin fällt diese wichtige Wechselwirkung weg. Bei einem Austausch gegen das wesentlich größere Phenylalanin wird für den Inhibitor ein Teil der Bindetasche blockiert (Abb. 14 rechts). Zahlreiche weitere Mutationen führen zu einer Veränderung der Topologie der Bindetasche, wodurch die Inhibitoren weniger fest gebunden werden.<sup>[50]</sup>

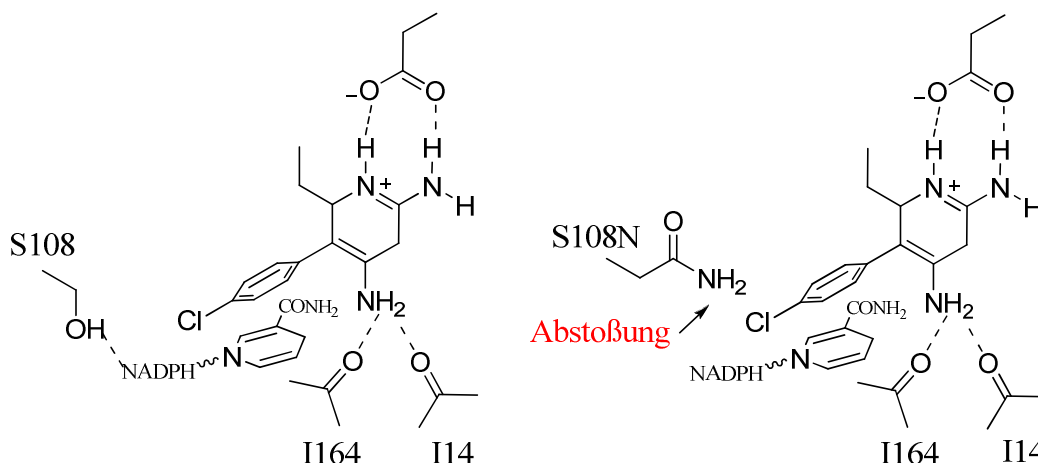


**Abbildung 14:** Die Hydroxygruppe des Serins-436 bildet eine Wasserstoffbrückenbindung zu der 4-Aminogruppe der Inhibitoren (links). Der S436F-Austausch blockiert einen Teil der Bindetasche für den Inhibitor (rechts).<sup>[62]</sup>

### 1.5.6.2 Hemmstoffe der Dihydrofolat-Reduktase

Pyrimethamin (**25**) (Abb. 13) (Daraprim<sup>®</sup>) und Proguanil (**26**) (Abb. 13) (Palundrine<sup>®</sup>) werden schon seit mehr als 60 Jahren in der Malariatherapie eingesetzt. Bei diesen Dihydrofolat-Reduktase-Inhibitoren ist, im Gegensatz zu vielen anderen Malariawirkstoffen, der Wirkungs- und auch der Resistenzmechanismus auf molekularer Ebene aufgeklärt.<sup>[126]</sup> In Abbildung 15 sind die wichtigsten Wechselwirkungen von Pyrimethamin (**25**) mit seinem Zielenzym schematisch dargestellt. Das Pyrimethaminmolekül wird durch verschiedene Wasserstoffbrückenbindungen in der Substratbindetasche fixiert und hemmt somit die Reduktion der Dihydrofolsäure (**21**) zur Tetrahydrofolsäure (**22**). Der Bindungsmodus von Cycloguanil (**27**) und Cyclochlorguanil (**29**) ist ähnlich. Mutationen in der Substratbindetasche der Dihydrofol-

säure-Reduktase führen zu Resistenzen. Die Schlüsselmutation<sup>[127,128]</sup> ist der Austausch von Serin in der Position 108 gegen Asparagin, wodurch es zu einer sterischen Abstoßung zwischen dem Chlorphenylrest des Inhibitors und der größeren Seitenkette des Asparagins kommt (Abb. 15 rechts). Folglich sinkt die Affinität des Inhibitors zur Dihydrofolat-Reduktase um den Faktor 10.<sup>[50]</sup>



**Abbildung 15:** Die wichtigsten Wechselwirkungen zwischen Pyrimethamin (25) und seinem Zielenzym (links). Der Austausch von Asparagin führt zu einer Abstoßung zwischen dem Chlorphenylrest und der Asparaginseitenkette (rechts).<sup>[126]</sup>

Weitere Mutationen gleichen nicht nur die Effektivitätseinbuße des Enzyms teilweise aus, sondern verursachen auch einige Verschiebungen in den Positionen der Seitenketten der Aminosäuren des aktiven Zentrums. Dadurch wird die Bindetasche für den Inhibitor vergrößert und dementsprechend seine Affinität verringert.<sup>[17]</sup>

### 1.5.6.3 Sulfadoxin (23) / Pyrimethamin (25)

Die Kombination von Sulfadoxin (23) und Pyrimethamin (25) (Fansidar<sup>®</sup>) hat in vielen Ländern Chloroquin (5) als erste Therapieoption bei unkomplizierter Malaria abgelöst.<sup>[129]</sup> Fansidar<sup>®</sup> gilt als gut verträglich; bei einer längerfristigen prophylaktischen Anwendung treten jedoch die typischen Langzeitnebenwirkungen der Sulfonamide wie allergische Reaktionen und Knochenmarkdepression auf. Aus diesem Grund sowie der sich ausbreitenden Resistenz ist das Präparat in den Industriestaaten nicht mehr erhältlich, wird jedoch aufgrund des niedrigen Preises in Afrika weiterhin verwendet.<sup>[130]</sup>



#### 1.5.6.4 Dapson (24) / Chlorproguanil (28)

Aufgrund der zunehmenden Resistenz gegen Fansidar<sup>®</sup>, das die wichtigste Alternative zu Chloroquin (5) darstellte, wurde in den späten 1990er Jahren eine Kombination aus Dapson (24) und Chlorproguanil (28) (LapDap<sup>®</sup>) in die Malariatherapie eingeführt.<sup>[131]</sup> Ein wesentlicher pharmakokinetischer Unterschied zu Sulfadoxin (23) / Pyrimethamin (25) (Fansidar<sup>®</sup>) ist die deutlich kürzere Halbwertszeit beider Kombinationspartner (Dapson (24): 20-30 h, Chlorproguanil (28): 12-20 h, gegenüber Sulfadoxin (23): 116 h, Pyrimethamin (25): 81 h).<sup>[132]</sup> Dies hat den Vorteil, dass die Parasiten nicht so lange subtherapeutischen Konzentrationen ausgesetzt werden und somit der Selektionsdruck für die Ausbildung von Resistenzen geringer ist.<sup>[133]</sup> Der Vertrieb von LapDap<sup>®</sup> und die klinische Entwicklung der Dreifachkombination Artesunat (18) + Dapson (24) / Chlorproguanil (28) wurde 2008 wegen der schwerwiegenden Reduktion der Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Defizit eingestellt.<sup>[134]</sup>

#### 1.5.7 Hemmstoffe der Atmungskette

Atovaquon (30) (Abb. 16) ist der erste Vertreter der Naphthochinone, der in der Humanmedizin als Breitspektrum-Antiprotozoikum Bedeutung erlangt hat, obwohl die antiparasitäre Wirkung dieser Substanzklasse schon seit langer Zeit bekannt ist.<sup>[50,135]</sup>

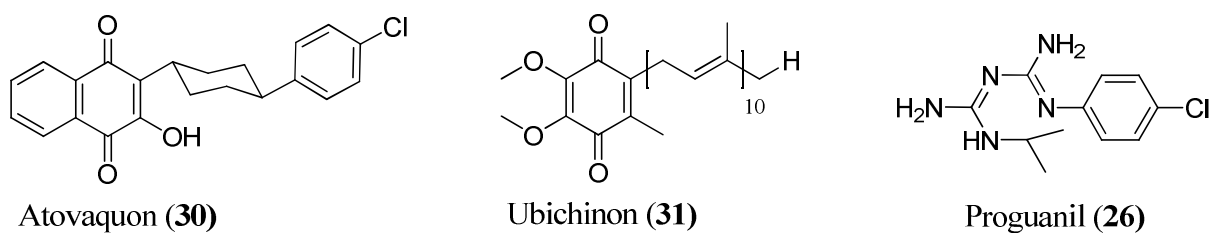


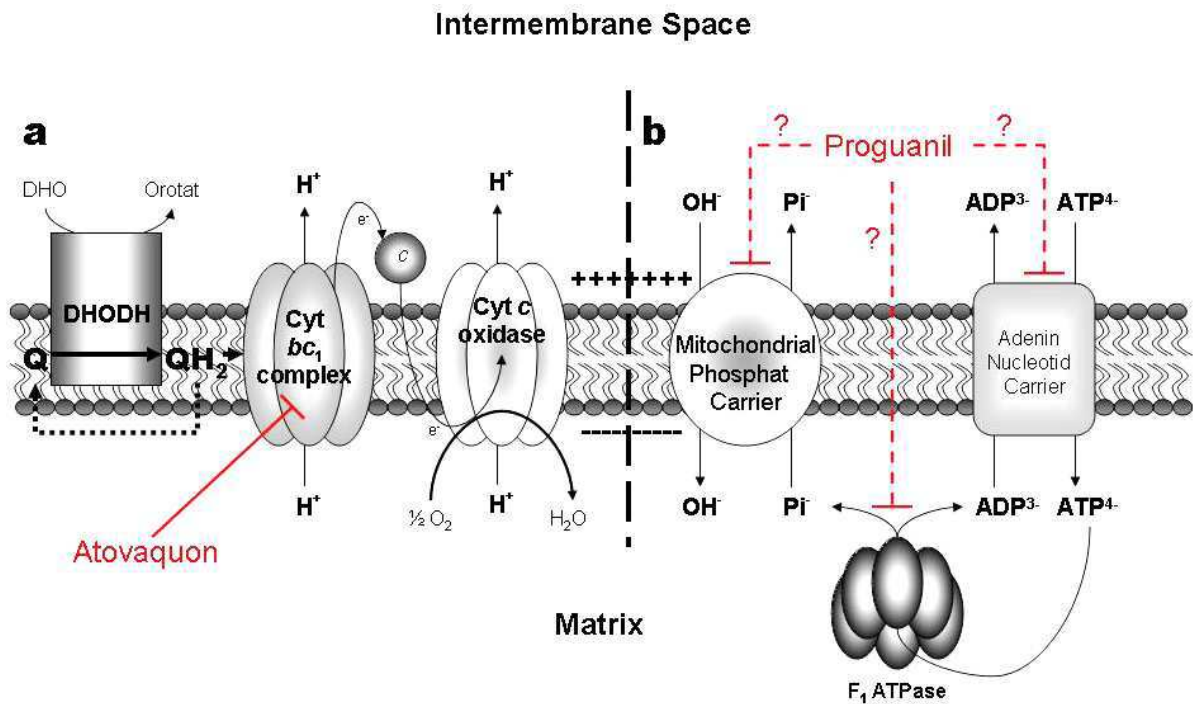
Abbildung 16: Atovaquon (30), Ubichinon (31) und Proguanil (26).

Atovaquon (30) kann als Strukturanalogen von Ubichinon (31) (Coenzym Q) aufgefasst werden. Ubichinon (31) nimmt in der Mitochondrienmembran Elektronen von verschiedenen Dehydrogenasen auf (Abb. 17a). Das so entstandene Dihydro-Ubichinon überträgt diese auf den Cytochrom-bc<sub>1</sub>-Komplex, der den Elektronentransport vom Dihydro-Ubichinon zum Cytochrom c<sub>1</sub> katalysiert.<sup>[136]</sup> Die Elektronenübertragung erfordert die Bindung vom Dihydro-Ubichinon in die Ubichinon-(Q<sub>0</sub>)-Bindetasche des Cytochrom-bc<sub>1</sub>-Komplexes: Dieser Schritt wird durch Atovaquon (30) selektiv inhibiert. Die Blockade des Elektronentransports in der

Atmungskette führt zu einem Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials. Es kommt zu einer kompletten Inaktivierung des mitochondrialen Stoffwechsels (einschließlich der Dihydroorotat-Dehydrogenase-abhängigen Pyrimidin *de-novo* Synthese) sowie aller Transportprozesse über die Mitochondrienmembran. Die Folge ist ein schnelles Absterben des Parasiten.<sup>[137]</sup>

Atovaquon (**30**) ist eine hochwirksame Substanz mit IC<sub>50</sub>-Werten gegenüber verschiedenen Wildisolaten zwischen 2.0 und 3.8 nM.<sup>[138]</sup> Bei der Anwendung als Monotherapie kommt es jedoch schnell zur Selektion resistenter Stämme mit Therapieversagerraten um 30%.<sup>[139]</sup> Die resistenzvermittelnden Punktmutationen im Cytochrom-b-Gen des mitochondrialen Genoms senken die Affinität von Atovaquon (**30**) zum Cytochrom-bc<sub>1</sub>-Komplex um mehr als das 1000-fache.<sup>[140]</sup> Wegen dieser schnellen Resistenzentwicklung wird Atovaquon (**30**) nur in fixer Kombination mit dem Biguanid Proguanil (**26**) (Malarone®) zur Malariatherapie eingesetzt. Es besteht ein ausgeprägter Synergismus mit dem nicht-biotransformierten Proguanil (**26**). Seine Biotransformation in den Dihydrofolsäurereduktase-Inhibitor Cycloguanil (**27**) ist für die Wechselwirkung mit Atovaquon (**30**) nicht wichtig. Proguanil (**26**) hat alleine keinen messbaren Effekt auf das mitochondriale Membranpotential, aber es reduziert die Konzentration des Atovaquons (**30**), die für den Zusammenbruch des Membranpotentials notwendig ist.<sup>[135]</sup> Für diesen ausgeprägten Synergieeffekt gibt es folgenden Erklärungsansatz:<sup>[141]</sup> Durch die Hemmung des mitochondrialen Elektronentransports durch Atovaquon (**30**) gewinnt ein alternativer Weg zur Aufrechterhaltung des Membranpotentials an Bedeutung (Abb. 17b). Hierbei wird Adenosintriphosphat (ATP) mittels der ATP-Synthase hydrolysiert und das so gebildete Adenosindiphosphat (ADP) durch den membranständigen Adenin-Nucleotid-Transporter gegen ATP ausgetauscht. Letztendlich kommt es zu einem Netto-Einwärtstransport negativer Ladungen. Proguanil (**26**) hemmt diesen alternativen Weg und führt so in Kombination mit Atovaquon (**30**) zu dem beobachteten schnellen Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials.<sup>[17]</sup> Die Wahrscheinlichkeit, dass unter der Therapie mit der Kombination Atovaquon (**30**) / Proguanil (**26**) (Malarone®) Resistenzen entstehen, ist drastisch reduziert. Es wurden nur einzelne Fälle dokumentiert, bei denen die Parasiten eine Mutation im Cytochrom-bc<sub>1</sub>-Gen aufwiesen. Die Häufigkeit dieser Resistenz liegt ungefähr bei 1%.<sup>[142,143]</sup> Malarone® ist gut verträglich und wirkt nicht nur gegen die Blut-, sondern auch gegen die primären (nicht gegen die Hypnozoiten von *P. ovale* und *P. vivax*) Leberstadien der Parasiten. Deshalb wird die Kombination nicht nur zur Therapie, sondern auch zur kausalen Prophylaxe der chloroquin- und multiresistenten Malaria tropica verwendet.<sup>[144]</sup> Die Wirksamkeit in der Therapie der *P. falciparum*-Infektion liegt in dem Bereich von 87-100%, die

Effizienz als Prophylaktikum liegt bei über 96%.<sup>[143]</sup>



**Abbildung 17: Entstehung des mitochondrialen Membranpotentials in *P. falciparum*.**

**a.** Der entscheidende elektronentransportabhängige Weg zur Ausbildung des mitochondrialen Membranpotentials beinhaltet die Reduktion von CoQ ( $Q \rightarrow QH_2$ ) von diversen Hydrogenasen, wobei die DHOD das wesentliche Enzym ist (Schlüsselenzym der Pyrimidin *de-novo* Synthese). Die Oxidation von  $QH_2$  durch den Cytochrom-bc1-Komplex und die anschließende Elektronen- und Sauerstoffübertragung auf Cytochrom c bewirken eine Protonentranslokation und Ausbildung einer Potentialdifferenz entlang der inneren Mitochondrienmembran. **b.** Bei dem alternativen Weg ist der Adenin-Nucleotid-Carrier in Verbindung mit dem F<sub>1</sub>-Sektor der F-ATPase und dem mitochondrialen Phosphat-Carrier an der Ausbildung des Membranpotentials beteiligt. Proguanil (**26**) kann mit jeder genannten Komponente wechselwirken und diesen alternativen Weg hemmen.<sup>[141]</sup>

Atovaquon (**30**) ist eine stark lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit und geringer oraler Bioverfügbarkeit. Durch die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsfetten wird die Resorption jedoch um das 2- bis 3-fache gesteigert.<sup>[145]</sup> Zu den Vorteilen Atovaquons (**30**) gehören neben der guten Wirksamkeit die orale Dosierung und nur wenige, die Behandlung einschränkende Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall). Dem gegenüber stehen die geringe und schwankende Bioverfügbarkeit und hohe Behandlungskosten im Vergleich zu den bekannten Malariatherapeutika.<sup>[137,139,143]</sup>

### 1.5.8 Antibiotika

Die Anti-Malaria-Wirkung von Antibiotika, die normalerweise mit prokaryotischen Zielstrukturen interagieren, kann durch die Anwesenheit von zwei parasitären Organellen prokaryotischen Ursprungs erklärt werden: dem Mitochondrium und dem Apikoplasten. Beide Organellen sind semiautonom und besitzen somit ihre eigene DNA und einen bakterienähnlichen Proteinbiosyntheseapparat. Das mitochondriale Genom ist relativ klein (6 kb) und kodiert nur drei Proteine.<sup>[146]</sup> Alle anderen Proteine und rRNAs müssen aus dem Cytosol importiert werden. Der Apikoplast ist ein plastid-ähnliches Organell, das im Laufe der phylogenetischen Entwicklung durch sekundäre Endosymbiose mit einer einzelligen Alge entstanden ist.<sup>[147,148,149]</sup> Er hat zwar die Fähigkeit zur Photosynthese verloren, beinhaltet jedoch eine Reihe wichtiger metabolischer Funktionen (Fettsäuresynthese, Isoprenoidbiosynthese, Hämbiosynthese, Liponsäure-Synthese, Synthese von Eisen-Schwefel-Clustern), die für das Überleben des Parasiten unentbehrlich sind. Das ringförmige Genom des Apikoplasten ist zwar wesentlich größer (35 kb), es kodiert jedoch nur dreißig Proteine,<sup>[150]</sup> die für die Funktionsfähigkeit (engl. *housekeeping*) des Organells von Bedeutung sind. Zu diesen zählen die DNA-Replikation, die Proteinbiosynthese, die Proteinmodifikation und der Proteinimport. Sämtliche Proteine, die an den metabolischen Funktionen des Apikoplasten beteiligt sind, werden durch die Kern-DNA des Parasiten kodiert und in den Apikoplasten transportiert. Eine Übersicht der Funktionen ist in Abbildung 18 wiedergegeben.

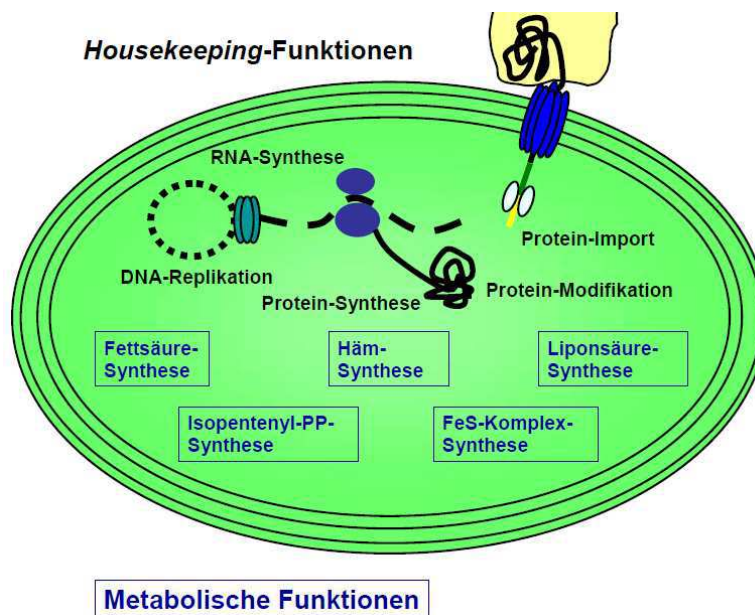


Abbildung 18: Schematische Darstellung des Apikoplasten und seiner Funktionen.<sup>[151]</sup>

Die Mehrzahl der Antibiotika wirkt auf den bakterienähnlichen Proteinbiosyntheseapparat des Apikoplasten. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass die verwendeten Antibiotika auch Auswirkungen auf das Mitochondrium haben, da beide Organellen sowohl strukturell als auch biochemisch eng miteinander verbunden sind.<sup>[152]</sup> Charakteristischerweise zeigen die Parasiten unter dem Einfluss bestimmter Antibiotika während des ersten asexuellen Zyklus keinen sichtbaren Effekt. Sie sterben jedoch während des zweiten Zyklus ab. Dieses Phänomen wird als verzögerter Wirkungstyp (engl.: *delayed death effect*) bezeichnet und ist typisch für Antibiotika, die den prokaryotischen Translationsprozess inhibieren (Clindamycin (**33**), Doxycyclin (**32**)).<sup>[150,153]</sup>

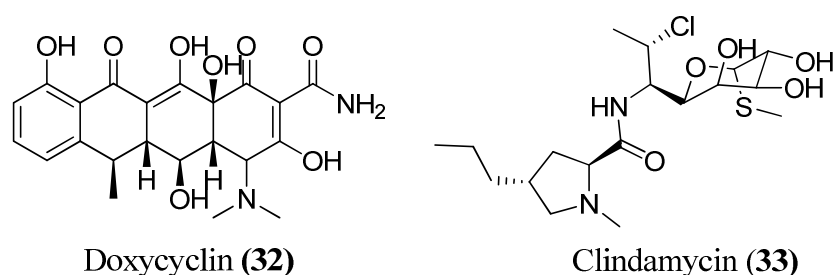


Abbildung 19: Antibiotika, die in der Malariatherapie eingesetzt werden.

Bei der Behandlung einer Malariaerkrankung ausschließlich mit einem Antibiotikum ist aufgrund des verzögerten Wirkungstyps eine Besserung der Symptomatik erst nach ca. vier Tagen zu erwarten. Dies ist im Falle nicht-immuner Patienten eindeutig zu spät. Antibiotika sind daher zur Therapie ausschließlich in Kombination mit schneller wirksamen Malariatherapeutika (Chinin (**11**), Artesunat (**18**)) sinnvoll und erweisen sich als wertvolle Kombinationspartner, da bisher keine Berichte über klinisch relevante Resistenzen vorliegen.<sup>[62,154,155]</sup>

### 1.5.8.1 Doxycyclin (**32**)

Doxycyclin (**32**) (Abb. 19) ist ein Breitspektrum-Antibiotikum und der bedeutendste Vertreter aus der Gruppe der Tetracycline. Es hemmt die Proteinbiosynthese, indem es die Bindung von Aminoacyl-tRNA an die 30S-Untereinheit der Ribosomen und damit die Verlängerung der Polypeptidkette verhindert. Doxycyclin (**32**) wird in Kombination mit Artesunat (**18**) oder Chinin (**11**) zur intravenösen Therapie der komplizierten Malaria verwendet, die Kombination aus Doxycyclin (**32**) / Chinin (**11**) wird auch zur oralen Therapie der unkomplizierten Malaria eingesetzt. Obwohl es für diese Indikation nicht zugelassen ist, wird Doxycyclin (**32**) auch zur Prophylaxe eingenommen, wenn eine Mefloquin-Resistenz oder -Kontraindikation

vorliegt.<sup>[49]</sup> Bei den am stärksten betroffenen Bevölkerungsgruppen, Schwangeren und Kindern unter 8 Jahren, ist Doxycyclin (**32**) aufgrund der Einlagerung von Doxycyclin-Calciumphosphat-Komplexen in wachsende Knochen und Zähne kontraindiziert. Zur Vermeidung phototoxischer Reaktionen sollte die tropische Mittagssonne gemieden werden, und es ist wichtig, auf einen ausreichenden Sonnenschutz zu achten.<sup>[154,156]</sup>

### 1.5.8.2 Clindamycin

Clindamycin (**33**) (Abb. 19) aus der Gruppe der Lincosamide ist ein partialsynthetisches Derivat des natürlich vorkommenden Antibiotikums Lincomycin. Es bindet an die 50S-Untereinheit des Ribosoms und behindert die Substratbindung sowohl an der Aminoacyl- als auch an der Peptid-Bindungsstelle.<sup>[157]</sup> Clindamycin (**33**) wird in Kombination mit Artesunat (**18**) oder Chinin (**11**) sowohl zur peroralen Therapie der unkomplizierten als auch zur intravenösen Therapie der komplizierten Malaria eingesetzt.<sup>[158]</sup> Im Gegensatz zu Doxycyclin (**32**) gilt Clindamycin (**33**) als sicher in der Schwangerschaft und kann auch Kleinkindern verabreicht werden. Somit ist es im Bezug auf die Therapie eine effektive Alternative zu Doxycyclin (**32**). Die kurze Halbwertszeit von 2-4 Stunden macht Clindamycin (**33**) für die Malaria-prophylaxe ungeeignet.<sup>[154,159]</sup>

### 1.5.9 Zusammenfassung

Der zunehmenden Ausbreitung der Malaria steht ein begrenztes Arsenal an wirksamen Medikamenten gegenüber, deren Anwendung durch Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen und mangelnde Verfügbarkeit mancher Substanzkombinationen in den hauptsächlich betroffenen Gebieten zusätzlich einschränkt wird. Seit der Einführung der ersten synthetischen Malaria-therapeutika in den 1940 Jahren hat sich nur eine geringe Anzahl von Verbindung für die klinische Nutzung als geeignet erwiesen. Chinin (**11**), das schon 1820 aus der Chinarinde extrahiert wurde, ist immer noch eines der wichtigsten Medikamente zur Behandlung der unkomplizierten Malaria und oft die einzige therapeutische Option zur parenteralen Therapie der komplizierten Malaria. Das 4-Aminochinolin Chloroquin (**5**) wurde seit seiner Einführung in den 50er Jahren wegen seiner hohen Wirksamkeit, einfachen Anwendung, relativ guten Verträglichkeit und kostengünstigen Produktion zum bedeutendsten Malariamedikament. Die schnelle Ausbreitung chloroquinresistenter *P. falciparum* und *P. vivax* Stämme haben jedoch den Wirkstoff praktisch wirkungslos werden lassen. Amodiaquin (**7**), ein weiterer Vertreter

der 4-Aminochinoline, ist zwar gegen viele chloroquinresistente Stämme wirksam, sein therapeutischer Wert wird jedoch durch potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen und das Auftreten von Resistenzen, vor allem im asiatischen Raum, erheblich reduziert. Das 1952 eingeführte 8-Aminochinolin Primaquin (**10**) ist gegen alle parasitären Leberstadien wirksam und ist die einzige Substanz, die zur Eliminierung der hepatischen Dauerformen (Hypnozoiten) von *P. ovale* und *P. vivax* zur Verfügung steht. Schwerwiegende Nebenwirkungen treten bei Personen mit einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel auf, daher ist dieser Status vor der Anwendung zu überprüfen. Mefloquin (**12**), ein synthetischer Arylaminoalkohol, wurde das Mittel der 1. Wahl, seit es 1985 als Lariam<sup>®</sup> in die Malariatherapie eingeführt wurde. Aufgrund der sinkenden Wirksamkeit in Südostasien ist heute eine Kombination mit Artesunat (**18**) notwendig. Zwar ist es heute noch Mittel der 1. Wahl zur Chemoprophylaxe, ist aber wegen möglicher neuropsychiatrischer Nebenwirkungen bei Personen mit neuropsychiatrischen Erkrankungen oder Mefloquin-Nebenwirkungen in der Vorgeschichte kontraindiziert. Halofantrin (**13**) und Lumefantrin (**14**) sind zwei weitere Arylaminoalkohole: Während Lumefantrin (**14**) in Kombination mit Artemether (**17**) (Riamet<sup>®</sup> = Handelsname in Industrieländern; Coartem<sup>®</sup> = Handelsname in Entwicklungsländern) von der WHO zur Behandlung unkomplizierter Malaria tropica empfohlen wird, ist Halofantrin (**13**) wegen potentiell tödlichen Herzrhythmusstörungen und einer ausgeprägten Kreuzresistenz mit Mefloquin (**12**) in den meisten westlichen Staaten nicht mehr erhältlich. Die zunehmende Resistenz gegen Fansidar<sup>®</sup> (Sulfadoxin (**23**) / Pyrimethamin (**25**)), das die wichtigste Alternative zu Chloroquin (**5**) darstellte, erzwang in den späten 1990er Jahren die Einführung einer Kombination aus Dapson (**24**) und Chlorproguanil (**28**) (LapDap<sup>®</sup>) in die Malariatherapie. Jedoch wurde der Vertrieb von LapDap<sup>®</sup> und die klinische Entwicklung der Dreifachkombination Artesunat (**18**) / Dapson (**24**) / Chlorproguanil (**28**) (LapDap+<sup>®</sup>) 2008 aufgrund einer schwerwiegenden Reduktion der Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) Defizit eingestellt. Seit 2001 empfiehlt die WHO die Anwendung Artemisinin-basierter Kombinationstherapien (ACT). Der häufigste Artemisinin-basierte Kombinationspartner ist das Artesunat (**18**), das mit einem der Wirkstoffe, die in der Zwischenzeit als Monotherapeutikum einiges an Wirksamkeit eingebüßt haben, kombiniert wird (Amodiaquin (**7**), Mefloquin (**12**), Sulfadoxin (**23**) / Pyrimethamin (**25**)). Nachteilig ist die geringe Verfügbarkeit der Artemisinine. Relativ neu und mit einem neuartigen Wirkprinzip ist die Kombination Atovaquon (**30**) / Proguanil (**26**) (Malarone<sup>®</sup>), die sowohl zur kausalen Prophylaxe als auch zur Therapie der unkomplizierten Malaria eingesetzt wird. Der große Nachteil dieser Kombination ist der vergleichsweise hohe Preis, so dass die Kombination vorerst

wohl nur den Touristen aus reichen Ländern vorbehalten sein wird.

## 1.6 Wirkstoffe in der klinischen Entwicklung

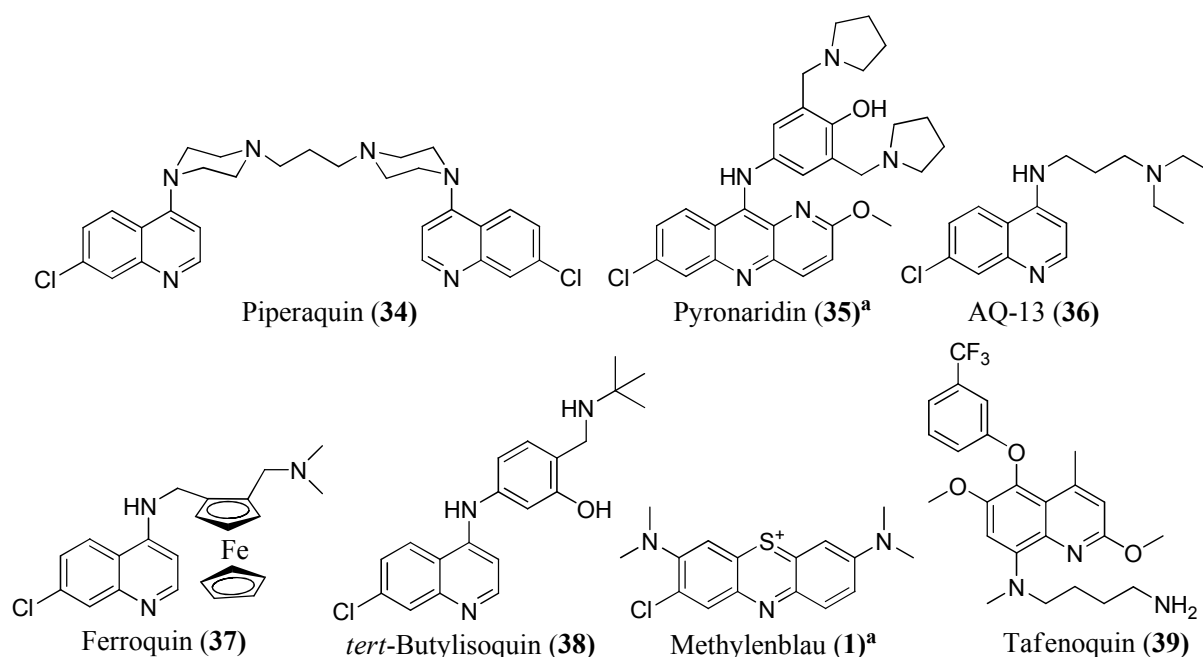
Die Mehrzahl der Wirkstoffe, die sich momentan in der klinischen Entwicklung befinden, zählen zu den schon seit längerem verwendeten Substanzklassen, den 4-Aminochinolinen und Artemisininen bzw. synthetischen Endoperoxiden. Alle 4-Aminochinolone bergen zumindest das Risiko der Kreuzresistenz untereinander und mit Chloroquin (**5**) in sich. Sollte es zu einer Resistenzentwicklung gegenüber Artemisininderivaten und deren Ausbreitung auf die ganze Verbindungsklasse der Endoperoxide kommen, wären die Auswirkungen gravierend. Daher besteht die dringende Notwendigkeit in der Entwicklung neuartiger Wirkstoffe, vorzugsweise in Kombination mit einem bisher ungenutzten Wirkmechanismus.

**Euartesim**<sup>®</sup> ist die fixe Kombination zweier lange bekannter Substanzen, nämlich des Piperaquins (**34**) mit DHA (**16**). Strukturell gehört Piperaquin (**34**) zur Gruppe der Bis-Chinolone, da zwei 4-Aminochinolone über eine Alkylkette verknüpft sind. Bereits 1965 wurde diese Substanz in Frankreich synthetisiert, später in China weiterentwickelt und dort häufig eingesetzt. Aus diesem Grund ist die Resistenz gegen Piperaquin (**34**) in Südostasien weit verbreitet.<sup>[62]</sup> Euartesim<sup>®</sup> erwies sich in verschiedenen Studien als wirksam und gut verträglich und wird nach seiner Zulassung zur Therapie der unkomplizierten Malaria tropica bei Erwachsenen und Kindern eingesetzt werden.<sup>[160,161]</sup>

Im **Pyramax**<sup>®</sup> ist Artesunat (**18**) mit Pyronaridin (**35**) kombiniert. Pyronaridin (**35**) gehört zwar aufgrund seines Azaacridin-Ringsystems strukturell nicht zu den 4-Aminochinolinen, wirkt aber vermutlich ebenso. Das Molekül besitzt wie Amodiaquin (**7**) einen 4-Aminophenolrest, aus dem durch Oxidation ein potentiell gefährliches Chinonimin (**8**) entstehen kann. Das entstehende Chinonimin (**8**) wird jedoch durch zwei sterisch anspruchsvolle Mannich-Basen-Partialstrukturen vor einem Angriff durch Schwefelnucleophile abgeschirmt. Pyronaridin (**35**) zeigt ebenso wie Piperaquin (**34**) eine ausgeprägte Wirksamkeit gegen chloroquinresistente Stämme afrikanischer Herkunft, im südostasiatischen Raum hingegen sind Resistenzen weit verbreitet.<sup>[50]</sup> **AQ-13** (**36**) ist ein Chloroquinderivat mit verkürzter Seitenkette, das auch gegen chloroquinresistente Parasiten wirksam ist, allerdings gibt es Hinweise auf eine Kreuzresistenz. Die Verbindung ist weiterhin sehr anfällig für eine oxidative Desalkylierung und wird so in unwirksame Metabolite überführt.<sup>[162]</sup> Ein weiterer Vertreter der 4-Aminochinolone ist das **Ferroquin** (**37**), das durch seine Ferrocenyl-Seitenkette auffällt, ein



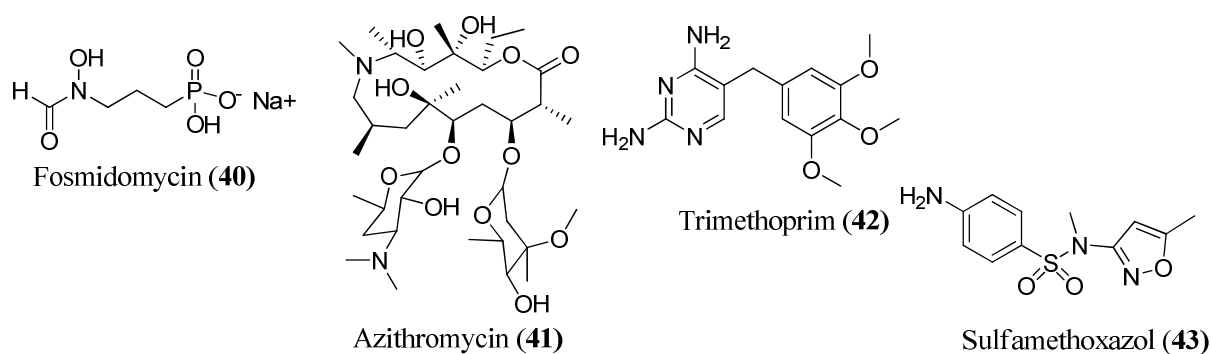
eher ungewöhnliches Strukturelement in potentiellen Wirkstoffen.<sup>[163]</sup> Bei dem Ferrocen handelt es sich um eine sogenannte *Sandwich*-Verbindung aus zwei Cyclopentadienylanionen und einem Eisen-II-Atom. Ferroquin (**37**) ist sowohl gegen verschiedene chloroquinsensitive als auch chloroquinresistente Laborstämme<sup>[164]</sup> und Wildisolate<sup>[165]</sup> wirksam. Dabei hat der Mutationsgrad des *PfCRT*-Gens keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Ferroquins (**37**), wahrscheinlich verhindert der voluminöse Ferrocenylrest die Interaktion mit dem CRT.<sup>[166]</sup>



**Abbildung 20: Derivate der Aminoquinoline, die sich in unterschiedlichen Phasen der klinischen Entwicklung befinden.** a: Chemisch gesehen gehören Pyronaridin (**35**) und Methylenblau (**1**) nicht zu den Aminoquinolinen, wahrscheinlich haben sie aber den gleichen Wirkmechanismus und sind deshalb hier aufgeführt.

**tert-Butylisoquin (38)** kann als ein Derivat des Amodiaquins (**7**) aufgefasst werden, bei dem die Positionen der Mannich-Base-Partialstruktur und der phenolischen Hydroxylgruppe vertauscht wurden, um die Bildung toxischer Chinonimine (**8**) zu unterbinden. Weiterhin wurde die Dimethylaminogruppe, die anfällig für oxidative Desalkylierung ist, durch die metabolisch sehr viel stabilere *tert*-Butylaminogruppe ersetzt.<sup>[167]</sup> Die klinische Erprobung dieser Substanz wurde aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen in der Phase-I-Studie eingestellt.<sup>[77]</sup> **Methylene Blue AQ** ist die Kombination von Amodiaquin (**7**) mit Methylenblau (**1**). Das Methylenblau (**1**) ist zwar ein Phenothiaziniumderivat, wird aber oft zu der Gruppe der 4-Aminoquinoline gezählt, da es ebenfalls die Hämzoin-Aggregation hemmt. Es wurde bereits 1891 von Paul EHRLICH zur Therapie von Malariapatienten eingesetzt, geriet aber dann in Vergessenheit. Seine Wirksamkeit, seine gut dokumentierte Toxikologie und der geringe Preis könnten die Integration in die Malariatherapie erleichtern.<sup>[168]</sup>

**Tafenoquin (39)** ist eine Weiterentwicklung des 8-Aminochinolins Primaquin (**10**). Die Substanz unterscheidet sich von Primaquin (**10**) hauptsächlich durch das Vorhandensein der Trifluorphenyloxygruppe in der 5-Position des Chinolinrings. Dieses Strukturelement erhöht nicht nur die Lipophilie von Tafenoquin (**39**), sondern verbessert auch die Wirksamkeit gegen erythrozytäre Stadien. Somit weist Tafenoquin (**39**) neben den blutschizontoziden auch gewebschizontozide Eigenschaften auf und kann sowohl zur kausalen Prophylaxe als auch zur Radikalkur eingesetzt werden. Zudem besitzt es eine Aktivität gegen die Gametozyten, die für die Infektion der *Anopheles*-Mücken und damit für die Übertragung von Malaria verantwortlich sind.<sup>[169]</sup> Tafenoquin (**39**) soll insgesamt besser verträglich sein als Primaquin (**10**), doch kommt es auch unter der Anwendung von Tafenoquin (**39**) bei Personen mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel zur Hämolyse. Bei einer durchgeführten Studie zur Langzeitprophylaxe mit Tafenoquin (**39**) kam es bei 93% der Studienteilnehmer zur Ablagerung der Substanz in der Hornhaut, diese soll jedoch vollständig reversibel sein.<sup>[170]</sup>



**Abbildung 21:** Antibiotika, die sich für den Einsatz als Malariatherapeutikum in der klinischen Entwicklung befinden.

In fortgeschrittener klinischer Entwicklung befindet sich eine Kombination aus Clindamycin (**33**) und **Fosmidomycin (40)** (Abb. 21). Fosmidomycin (**40**) ist ein Hemmstoff der Desoxyxylulose-5-phosphat-Reduktoisomerase (DXR), eines Schlüsselenzyms der mevalonatunabhängigen Isoprenoid-Biosynthese. Die DXR ist das zweite im sogenannten DOXP-Stoffwechselweg (DOXP = 1-Desoxy-D-Xylulose-5-Phosphat) vorkommende Enzym. Fosmidomycin (**40**) bindet als Substratanalogon des 1-Desoxy-D-Xylulose-5-Phosphats im aktiven Zentrum des Enzyms und hemmt es. Im Gegensatz zu Plasmodien, die Isopentenyl-diphosphat (IPP) über den DOXP-Stoffwechselweg herstellen, wird IPP bei Säugetieren ausschließlich über den Acetat-Mevalonat-Weg synthetisiert. Somit erweist sich der DOXP-Weg als selektiver Angriffspunkt für die Malariatherapeutika.<sup>[171]</sup>

**Azithromycin (41)** gehört zu der Klasse der Makrolidantibiotika, die durch einen makrozyklischen Lactonring gekennzeichnet sind. Durch Bindung von Azithromycin (41) an die 50S-Untereinheit der Ribosomen kommt es zur Hemmung der Proteinbiosynthese in der Elongationsphase. Es blockiert den Tunnel, durch den die wachsende Peptidkette das Ribosom verlässt, und führt so zum Abbruch der Peptidsynthese, nachdem 2-4 Aminosäuren verknüpft worden sind. Azithromycin (41) allein schützt vor einer Vivax-Malaria (Effektivität: 98%), sein Schutz gegenüber *P. falciparum* ist jedoch unzureichend. Obwohl in einer Studie eine gute Wirksamkeit der Kombination von Azithromycin (41) mit Chloroquin (5) beobachtet wurde,<sup>[172]</sup> darf angesichts der weit verbreiteten Chloroquinresistenz der Sinn dieser Kombination in Zweifel gezogen werden.<sup>[173]</sup>

**Cotrimoxazol** ist die fixe Kombination der beiden antibiotisch wirksamen Arzneistoffe Sulfamethoxazol (43) und Trimethoprim (42) im Verhältnis 5:1. Durch die Blockade zweier aufeinander folgender Schritte in der Tetrahydrofolsäuresynthese kommt es zu einem synergistischen Effekt und zu einer Verzögerung der Resistenzentwicklung. Cotrimoxazol, das ursprünglich zur Behandlung von bakteriellen Infektionen eingesetzt wurde, hat sich als wirksam gegen Malariaparasiten erwiesen.<sup>[174]</sup>

Hinter dem Code **SAR97276 (44)** verbirgt sich die auch als T3 (44) bekannte Substanz aus der Gruppe der bis-kationischen Verbindungen. T3 (44) weist einen dualen Wirkmechanismus auf: Zum einen hemmt die Substanz die Phosphatidylcholin-Biosynthese, die entscheidend für die Membranneubildung während der intraerythrozytären Entwicklung des Parasiten ist, zum anderen stört sie die Häm-Entgiftung, indem sie mit FPPIX wechselwirkt.<sup>[175]</sup> Einer der wichtigsten Nachteile dieser permanent geladenen Verbindung ist die geringe orale Bioverfügbarkeit.<sup>[176]</sup> Zwar existieren oral wirksame *Prodrugs* dieser Wirkstoffklasse, aber deren Bioverfügbarkeit im Tierversuch ist so gering, dass man von einer weiteren Entwicklung zunächst Abstand genommen hat.<sup>[173]</sup>

Nachdem sich die Erkenntnis durchgesetzt hatte, dass die Endoperoxidstruktur für die Wirkung der Artemisinine essentiell ist, wurden zahlreiche synthetische Peroxide hergestellt und gegen Malariaparasiten getestet. Besonders erfolgreich war zunächst das Ozonid OZ-277 (45), bei dem durch die Verknüpfung des zentralen Peroxids mit einem Adamantyl- und Cyclohexylrest die kritische Balance zwischen Stabilität und Reaktivität (=Wirkung) erreicht werden konnte. Allerdings wurde die klinische Entwicklung von OZ-277 (45) durch die MMV (*Medicines for Malaria Venture*) eingestellt, da sich herausstellte, dass die Bioverfügbarkeit bei Malariapatienten etwa um den Faktor drei niedriger war als bei gesunden Probanden.<sup>[177]</sup> Die indische Firma Ranbaxy führte die klinische Entwicklung von OZ-277 (45) unter

der Bezeichnung **Arterolan** (RBx11160) (**45**) weiter. Nun befindet sich die fixe Kombination aus Arterolan-Maleat mit dem langwirksamen Piperaquin-Phosphat zur Behandlung von unkomplizierter *P. falciparum*-Malaria in Phase III der klinischen Studien.<sup>[178]</sup> Ein weiteres Ozonid, **OZ-439** (**46**), mit verbesserter Bioverfügbarkeit befindet sich in Phase II der klinischen Studien.<sup>[177]</sup>

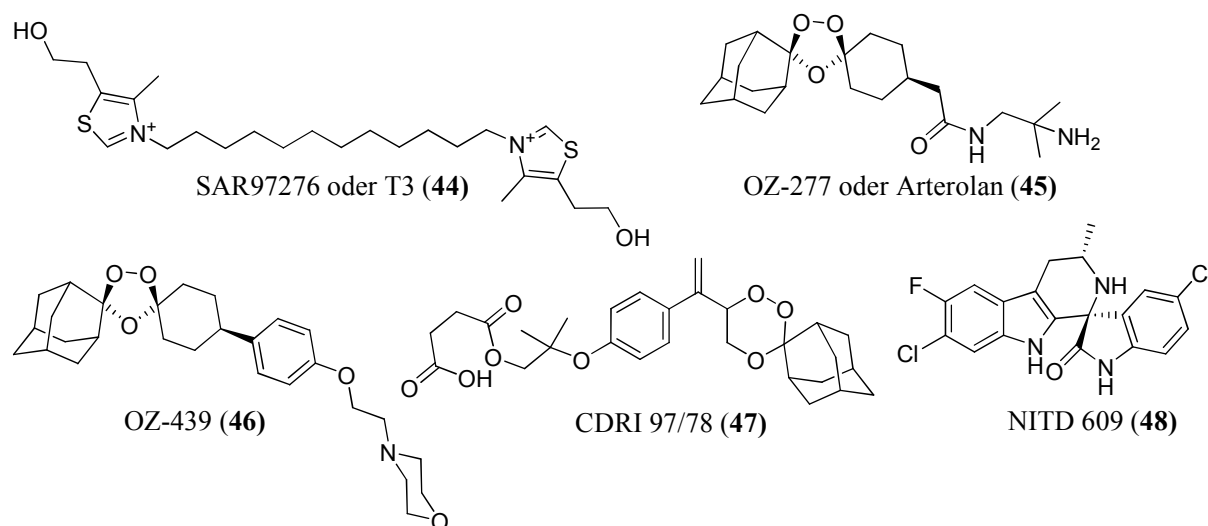


Abbildung 22: Wirkstoffkandidaten in der klinischen Entwicklung.

Substanz **CDRI 97/78** (**47**) ist ein synthetisches Trioxanderivat, das als eine Alternative zu Artemisininderivaten bei resistenten *P. falciparum*-Stämmen und bei cerebraler Malaria eingesetzt werden soll. CDRI 97/78 (**47**) befindet sich in Phase I der klinischen Studien.<sup>[179]</sup>

Die Anti-Malaria-Wirkung der sogenannten Spiroindolone war beim Screening einer Bibliothek von ca. 12.000 Naturstoffen und verwandten synthetischen Verbindungen entdeckt worden. Das Ergebnis der Leitstrukturoptimierung war das synthetische Spiroindolon mit der Bezeichnung **NITD 609** (**48**). NITD 609 (**48**) ist eine vielversprechende Substanz mit guter anti-parasitärer Wirksamkeit. Sie hemmt das Wachstum multiresistenter *P. falciparum*-Laborstämme mit IC<sub>50</sub>-Werten von 0.5 bis 1.4 nM, sowie das Wachstum von *P. falciparum* und *P. vivax*-Isolaten mit IC<sub>50</sub>-Werten unter 10 nM und besitzt zusätzlich eine gute Selektivität. Der genaue Wirkmechanismus von NITD 609 (**48**) ist noch unklar; die Substanz blockiert die Proteinbiosynthese und führt zum Absterben des Parasiten.<sup>[180]</sup>

**DF02** ist ein niedermolekulares Heparinderivat, das zur adjuvanten Therapie bei Malaria tropica eingesetzt werden soll, da es sowohl die Zytoadhärenz als auch die Rosettenbildung *in vitro* und *in vivo* stört. DF02 befindet sich gerade in Phase I der klinischen Entwicklung.<sup>[181]</sup>

## 2. Aufgabenstellung

Ausgehend vom 2-Acylamino-5-chlorbenzophenonderivat **49** (Abb. 23) sollte im Rahmen der vorliegenden Dissertation die Entwicklung und Optimierung von *N*-Acylanthranilsäureamiden als potentielle Wirkstoffe gegen den Malaria Parasiten *P. falciparum* auf der Grundlage von Struktur-Wirkungsbeziehungen erfolgen.

Die Arbeitsgruppe um Prof. SCHLITZER beschäftigt sich bereits seit einigen Jahren mit der Entwicklung von benzophenonbasierten Antimalariawirkstoffen. Das 2-Acylamino-5-chlorbenzophenonderivat **49** wurde dabei als Leitstruktur zur Wirkstoffoptimierung identifiziert.<sup>[182]</sup> Durch strukturelle Modifikationen der Verbindung **49** sollten die Kenntnisse über die Struktur-Wirkungsbeziehungen dieser Verbindungsklasse erweitert und eine Aktivitäts- sowie Selektivitätssteigerung gegen *P. falciparum* erzielt werden.

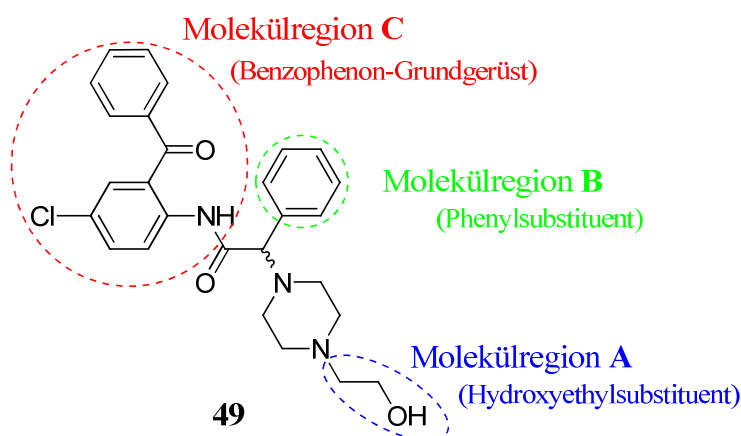


Abbildung 23: Geplante Strukturmodifikationen der Leitstruktur **49**.

Für eine systematische Vorgehensweise bei der Strukturabwandlung der Leitstruktur **49** wurde diese formal in folgende Molekülregionen unterteilt (Abb. 23):

- Molekülregion A (Hydroxyethylsubstituent)
- Molekülregion B (Phenylsubstituent)
- Molekülregion C (Benzophenon-Grundgerüst)

Die genannten Teilstrukturen sollten zunächst unabhängig voneinander variiert werden, um schließlich durch Kombination der jeweils aktivsten Funktionalitäten potente Antimalaria-

wirkstoffe zu erhalten. Hinsichtlich der Modifikation des Hydroxyethylsubstituenten in der Molekülregion A wurde der Schwerpunkt auf polare funktionelle Gruppen gelegt, die in der Lage sind, entweder als Wasserstoffbrückendonator oder -akzeptor zu fungieren. In der Molekülregion B sollte durch gezielte Manipulation des aromatischen Systems dessen Einfluss auf eine Wirkungssteigerung bzw. einen Wirkverlust untersucht werden.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand jedoch, neben der Ergänzung der bereits angefangenen Serie der 2-Acylamino-5-chlorbenzophenone, die Substitution des unerwünschten photoaktivierbaren Benzophenongerüsts in der Molekülregion C und die anschließende Optimierung der resultierenden *N*-Acylantranilsäureamide (Abb. 24) als potentielle Wirkstoffe gegen *P. falciparum* auf der Grundlage von Struktur-Wirkungsbeziehungen. Die Darstellung dieser Beziehungen hat jedoch ohne die genaue Kenntnis des molekularen Targets nur beschreibenden Charakter, die sich erst durch die Identifizierung der adressierten Zielstruktur beweisen lassen.

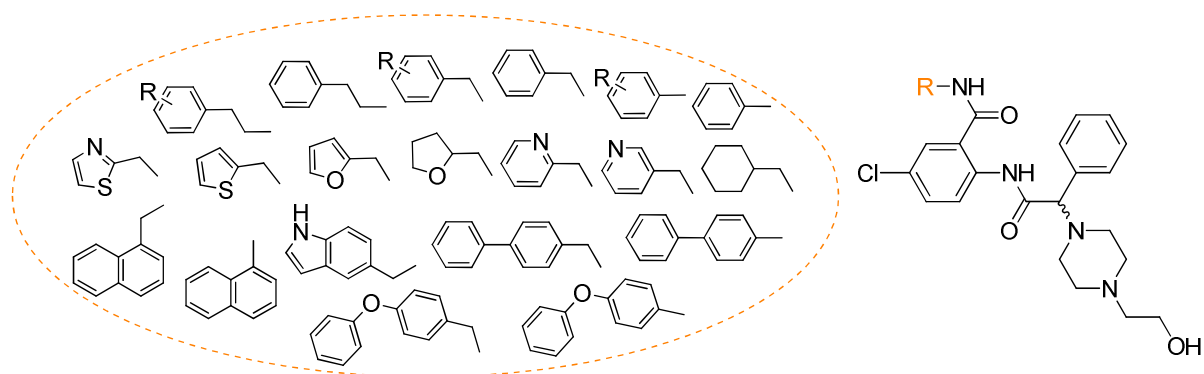


Abbildung 24: Allgemeine Struktur der *N*-Acylantranilsäureamide.

Alle im Rahmen dieser Arbeit hergestellten potentiellen Wirkstoffe wurden hinsichtlich ihrer Aktivität am multiresistenten Dd2-Stamm von *P. falciparum* untersucht. Die praktische Durchführung der biologischen Testung erfolgte im Arbeitskreis um Prof. Michael LANZER am Institut für Hygiene, Abteilung Parasitologie, der Universität Heidelberg. Es wurde ein Standard-Wachstumsassay verwendet. Dabei wurden mittels Sorbitol synchronisierte Parasiten jeweils mit verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen 72 Stunden inkubiert, bevor anschließend die Konzentration, die zu einer 50%igen Inhibition des Zellwachstums führt ( $IC_{50}$ ), bestimmt wurde. Über die Inkorporation von  $^3H$ -Hypoxanthin oder die Interkalation des Fluoreszenzfarbstoffs SYBR Green in die parasitäre DNA wurde der Effekt der potentiellen Wirkstoffe auf das Parasitenwachstum ermittelt. Als Referenzsubstanz wurde Chloroquin (**5**) eingesetzt.<sup>[183]</sup> Um auszuschließen, dass die Aktivität der synthetisierten Derivate auf einer unselektiven Toxizität beruht, wurden alle im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen

auch auf deren Zytotoxizität untersucht. Die Bestimmung der halbmaximalen zytotoxischen Konzentration ( $CC_{50}$ ) erfolgte durch Dr. Hans-Martin DAHSE am Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung in Jena. Es wurde die Viabilität von HeLa-Zellen unter dem Einfluss der Wirkstoffe im Vergleich zu einer Referenzprobe ermittelt.

Aus den beiden Kenngrößen Wirksamkeit und Zytotoxizität wurde dann jeweils der Selektivitätsindex für alle getesteten Substanzen rechnerisch ermittelt ( $SI = \text{Selektivitätsindex} = CC_{50}(\text{HeLa})/IC_{50}(P. \textit{falciparum})$ ).

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Auf der Suche nach neuen Strukturmotiven für potentielle Wirkstoffe gegen *P. falciparum* wurden von SCHLITZER und Mitarbeitern 5-Acylaminobenzophenone entwickelt, die eine gute Wirksamkeit gegen den Malariaparasiten aufweisen. Die meisten dieser Verbindungen erwiesen sich jedoch als zytotoxisch und zeigten somit keine ausreichend selektive Wirkung, um für den Einsatz als Malariawirkstoffe in Frage zu kommen. Der beste Vertreter dieser Substanzklasse in Bezug auf die entscheidenden Kenngrößen Wirksamkeit und Selektivität ist das *N,N*-Diisopropylureidoderivat **50**.<sup>[184]</sup> Dieses zeigt mit einem  $IC_{50}$  von 110 nM und einem Selektivitätsindex von 36 eine hohe Aktivität gegen *P. falciparum* und übertrifft somit die Wirksamkeit des nicht acylierten 5-Aminoderivats **51** mit einem  $IC_{50}$  von 6.5  $\mu$ M um den Faktor 60 (Abb. 25).

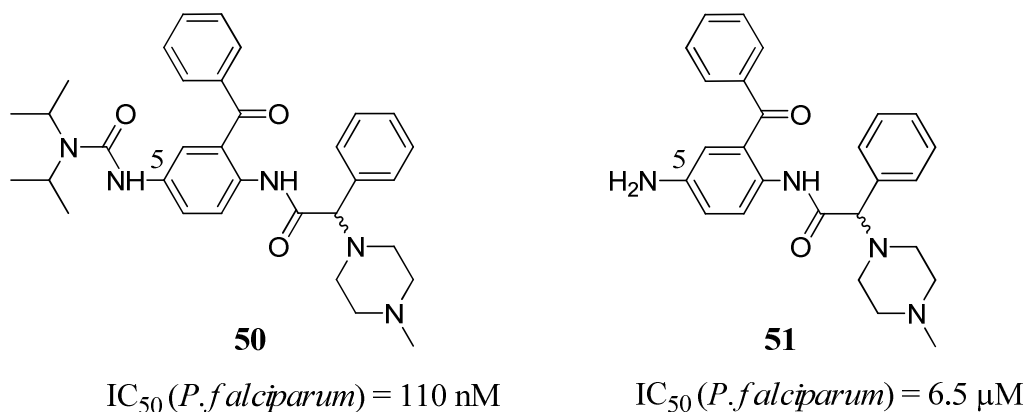


Abbildung 25: **50**) Diisopropylureidoderivat, **51**) 5-Aminoderivat.

Durch die Acylierung der Aminogruppe in der 5-Position ändern sich die Eigenschaften des betreffenden Substituenten von „elektronenschiebend“ zu „elektronenziehend“. Zugleich wird eine sterisch sehr anspruchsvolle und hydrophobe Seitenkette generiert. Da die Zunahme der Lipophilie von Wirkstoffen oft auch mit deren Toxizität korreliert, sollte anhand der Substitution des 5-Acylaminorests durch den weniger lipophilen Chlorsubstituenten überprüft werden, ob auf diesem Wege die Reduktion der Zytotoxizität unter Erhalt der antiplasmodialen Aktivität möglich ist. So wurde das kommerziell erhältliche 2-Amino-5-chlorbenzophenon (**53**) als Grundgerüst für folgende Serien verwendet und der 2-Acylaminorest sukzessive durch diverse Partialstrukturen substituiert, um den Einfluss dieser Gruppierung auf die Wirksamkeit sowie die Selektivität zu evaluieren (Abb. 26). Das Methylnpiperazinderivat **52** stellt das direkte Chloranalogon von **51** dar, liegt aber mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 3.5  $\mu$ M im Aktivitätsbereich der meisten 5-Acylaminobenzophenone. Ausgehend von **52** gelang die Darstellung des *N*-(2-



Hydroxyethyl)piperazinylderivats **49**, der bislang wirksamsten Verbindung der Substanzklasse der 2-Acylamino-5-chlorbenzophenone. Mit einem  $IC_{50}$  von 330 nM ist diese zwar weniger aktiv als das Derivat **50**, weist jedoch bedingt durch die geringere Zytotoxizität einen verbesserten Selektivitätsindex auf. Dieser konnte um den Faktor 4 von 36 auf 150 erhöht werden.

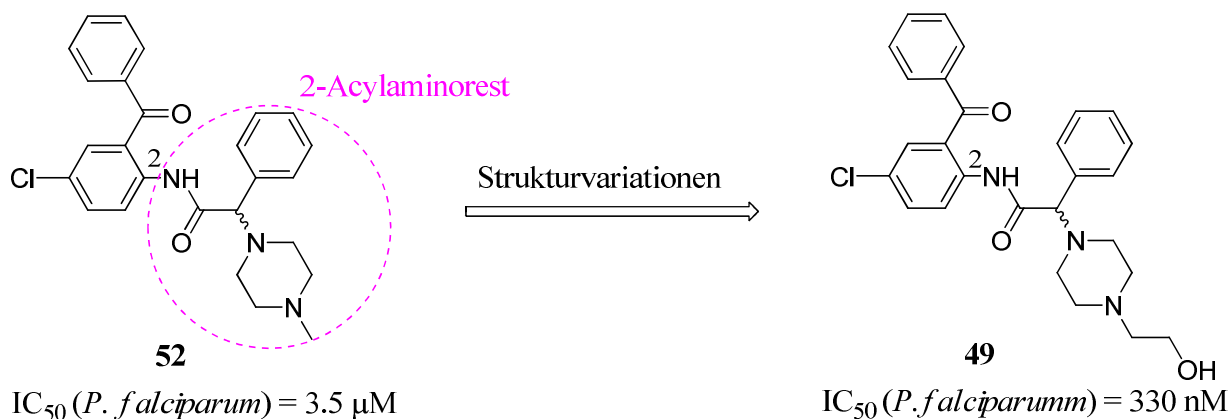


Abbildung 26: Strukturen der Benzophenonderivate **52** und **49**.

Aufgrund dieser Ergebnisse dient die Verbindung **49** im Rahmen dieser Arbeit als Startpunkt für die weitere Wirkstoffentwicklung.

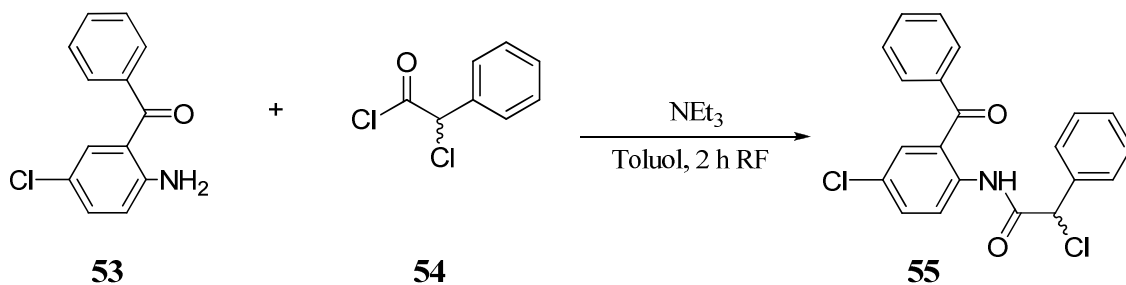
### 3.1 Variation der Molekülregion A

Im Mittelpunkt dieses Abschnitts steht die Strukturvariation des Hydroxyethylsubstituenten in der Molekülregion A der Leitstruktur **49**. Ausgehend von der Annahme, dass die terminale Hydroxylgruppe Wasserstoffbrückenbindungen zu einer bis dato nicht identifizierten Zielstruktur ausbildet, in dem sie entweder als Wasserstoffbrückenakzeptor oder -donor fungiert, sollte im Hinblick auf die antiplasmodiale Aktivität der Einfluss der terminalen Hydroxylgruppe auf die biologische Aktivität verifiziert werden. Unter dieser Prämisse wurde die Hydroxyethylgruppe systematisch durch polare, zur Wasserstoffbrückenbindung befähigte Funktionalitäten substituiert.

#### 3.1.1 Synthese der Piperazinderivate

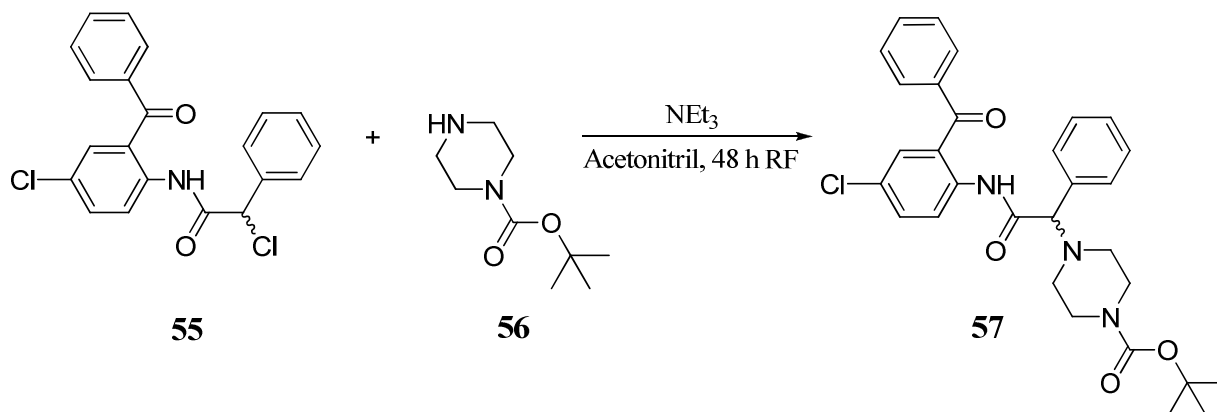
Der Aufbau des Grundkörpers gelang nach literaturbekannter Vorschrift durch Acylierung des kommerziell erhältlichen 2-Amino-5-chlorbenzophenons (**53**) mit dem ebenfalls kommerziell erhältlichen 2-Chlor-2-phenylacetylchlorid **54** (Schema 1). Das entstandene Acylierungspro-

dukt **55** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung mit Ausbeuten bis zu 94% isoliert werden.



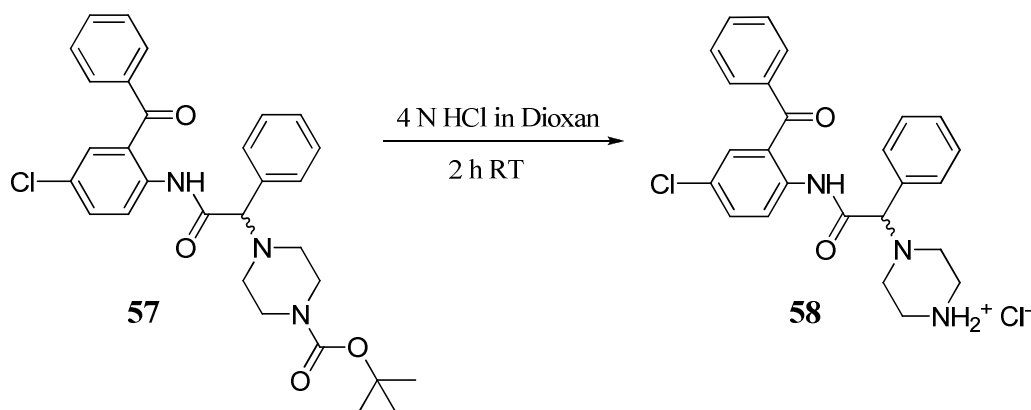
Schema 1: Acylierung des 2-Amino-5-chlorbenzophenons (**53**).

Das isolierte Acylierungsprodukt **55** wurde anschließend durch nucleophile Substitutionsreaktion in  $\alpha$ -Stellung zur Amidfunktion via Umsetzung mit *N*-Boc-Piperazin (**56**) zum Produkt **57** aminiert (Schema 2).



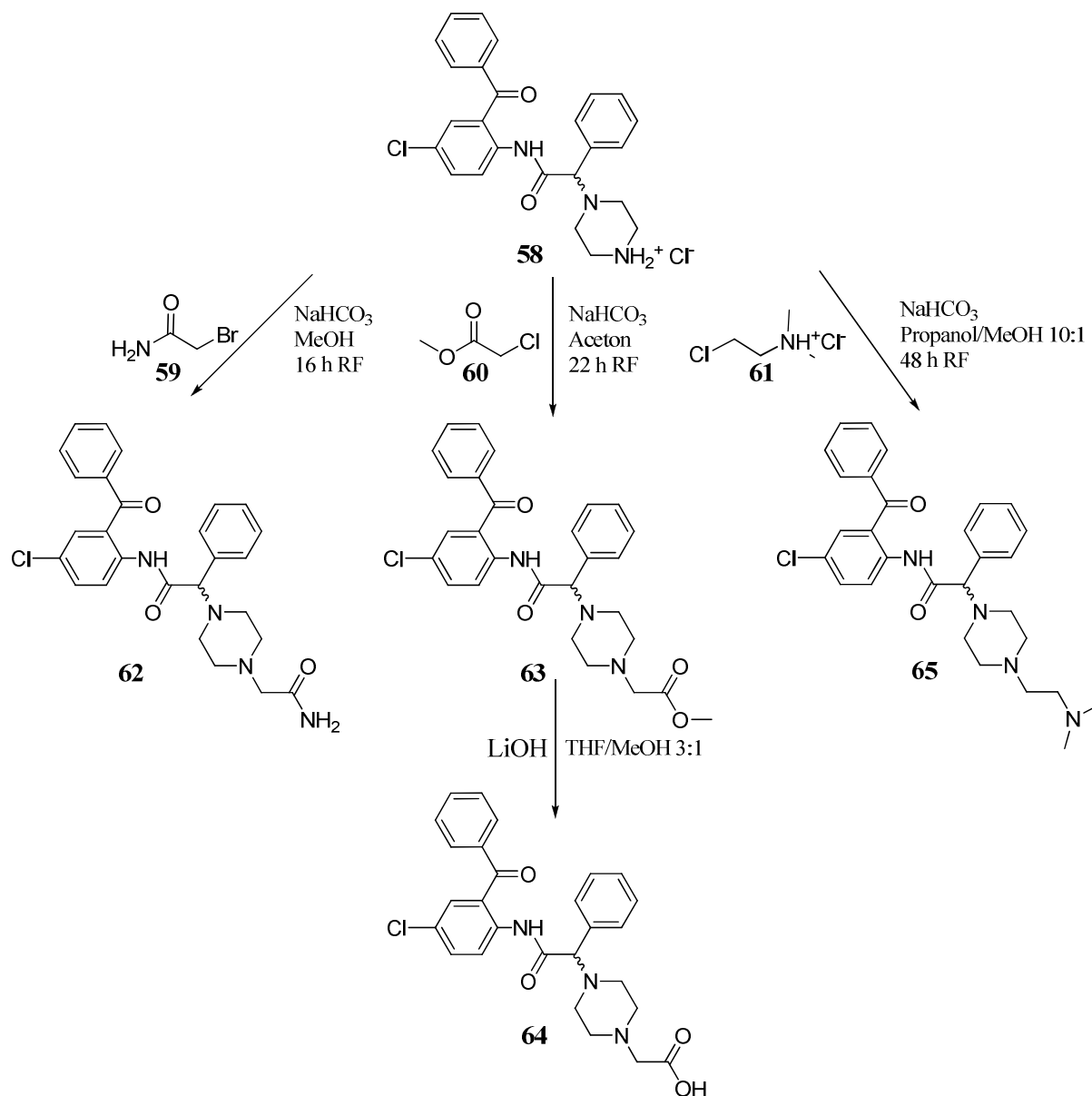
Schema 2: Nucleophile Substitutionsreaktion mit *N*-Boc-Piperazin (**56**).

Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mittels 4 N HCl in Dioxan wurde als Reaktionsprodukt das entsprechende Hydrochlorid **58** erhalten (Schema 3).



Schema 3: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe.

Ausgehend von Verbindung **58** wurden die Piperazinderivate **62-65** synthetisiert. Dabei fun-  
gierte **58**, nach *in situ* Deprotonierung durch die zugesetzte Hilfsbase, als Aminierungs-  
reagenz für das  $\alpha$ -halogenierte Amid **59**, Ester **60** und Aminhydrochlorid **61**.



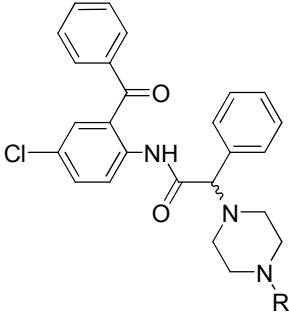
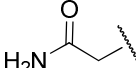
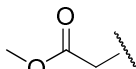
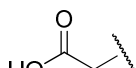
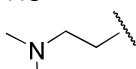
Schema 4: Synthese der Piperazinderivate **62-65**.

Durch Zugabe von Bromoacetamid (**59**) und  $\text{NaHCO}_3$  zu Verbindung **58** entsteht durch nuc-  
leophile Substitution das entsprechende Carbonsäureamidderivat **62**. In Anwesenheit vom  
Chloressigsäuremethylester (**60**) wird das Esterderivat **63** gebildet. Ausgehend vom Ester **63**  
gelingt durch Zugabe von  $\text{LiOH}$  eine Verseifung, wobei als Reaktionsprodukt die freie  
Carbonsäure **64** erhalten wird. Bei der Umsetzung von **58** mit 1-Chlor-*N,N*-dimethyl-  
ethanamin\*HCl (**61**) in Gegenwart von  $\text{NaHCO}_3$  wurde mit einer schlechten Ausbeute von

13% das Aminoderivat **65** erhalten (Tab. 3).

Die erzielten Ausbeuten bei der Synthese der Verbindungen **62-65** sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3: Erzielte Ausbeuten für die Piperazinderivate 62-65.**

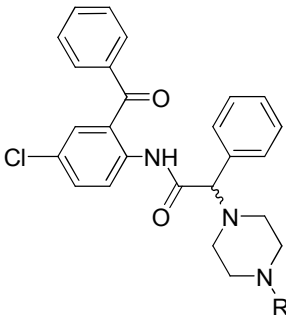
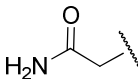
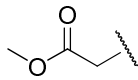
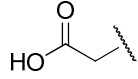
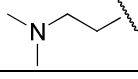
		
R	Produkt	Ausbeute
	<b>62</b>	77%
	<b>63</b>	67%
	<b>64</b>	57%
	<b>65</b>	13%

### 3.1.2 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Die im vorangegangenen Abschnitt synthetisierten Piperazinderivate der Leitstruktur **49** wurden hinsichtlich ihrer *in vitro*-Aktivität am multiresistenten *P. falciparum* Dd2-Stamm getestet. Parallel dazu wurde die Zytotoxizität dieser Substanzen bestimmt, um so den Selektivitätsindex zu ermitteln. Die synthetisierten Derivate, deren IC<sub>50</sub> und CC<sub>50</sub>-Werte sowie die entsprechenden Selektivitätsindices sind Tabelle 4 aufgeführt.

Ausgangspunkt der Derivatisierung ist das Hydroxyethylderivat **49** mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 330 nM. Sowohl das Esterderivat **63** als auch die entsprechende Carbonsäure **64** weisen einen IC<sub>50</sub>-Wert von > 3000 nM auf und sind somit deutlich schlechter wirksam als die Leitstruktur **49**. Mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 3220 nM liegt auch das Carbonsäureamidderivat **62** in einem ähnlichen Aktivitätsbereich. Die Substitution der Hydroxyethylgruppe der Leitstruktur **49** durch *N,N*-Dimethylpropylamin bewirkt ebenfalls einen Aktivitätsverlust (**65**: IC<sub>50</sub> = 2560 nM).

Tabelle 4: Piperazinderivate 62-65.

				
R	Produkt	IC <sub>50</sub> <i>P. falciparum</i> [nM]	CC <sub>50</sub> HeLa [μM]	SI Selektivitäts- index
	<b>62</b>	3220	99	22
	<b>63</b>	> 3000	102	33
	<b>64</b>	> 3000	73	34
	<b>65</b>	2560	39	15

Der Vergleich der für die Verbindungen **62-65** ermittelten IC<sub>50</sub>-Werte mit der antiplasmodialen Aktivität der Leitstruktur **49** (IC<sub>50</sub> = 330 nM) zeigt, dass die realisierten Strukturmodifikationen in der Molekülregion A zur Reduktion der Aktivität führen. Anhand der vorliegenden Daten können folgende Struktur-Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden: Die Anwesenheit des Hydroxyethylsubstituenten an der 4-Position des Piperazinrests in Molekülregion A ist für die *in vitro* Aktivität essenziell, der Austausch durch polare, zur Wasserstoffbrückenbindung befähigte Funktionalitäten führt zu einer Reduktion der Wirkung etwa um den Faktor 10. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde der Hydroxyethylrest in der Molekülregion A beibehalten und der Einfluss des aromatischen Systems auf die Wirksamkeit in Molekülregion B eruiert.

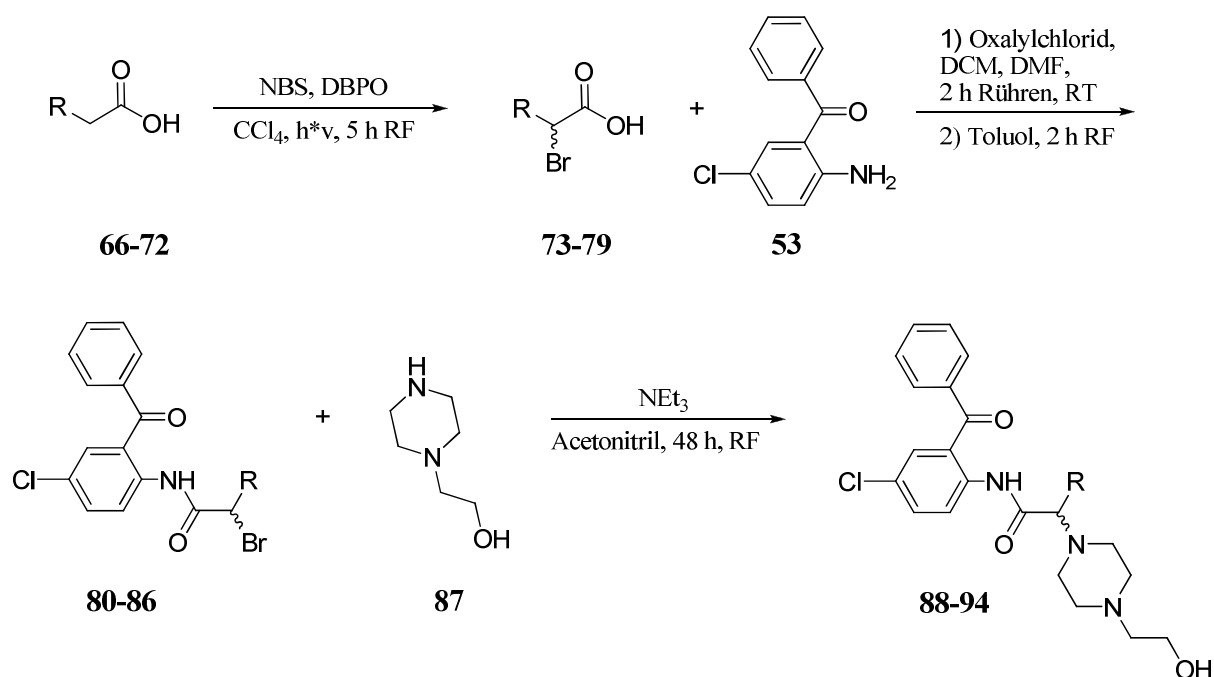
Keine der untersuchten Verbindungen zeigt ausgeprägte zytotoxische Eigenschaften, dieses wird anhand der CC<sub>50</sub>-Werte, die alle im mikromolaren Bereich liegen, belegt.

### 3.2 Variation der Molekülregion B

Der Einfluss des Arylsubstituenten in der Molekülregion B der Leitstruktur **49** auf die biologische Aktivität dieser Verbindungsklasse sowie das Herausarbeiten von Struktur-Wirkungsbeziehungen durch gezielte Manipulation der sterischen und elektronischen Eigenschaften des Arylrests soll im folgenden Abschnitt diskutiert werden. Als grundlegender Synthesebaustein für die Darstellung von entsprechenden Derivaten der Leitstruktur **49** mit veränderten Arylsubstituenten wurden in para-Position halogenierte Phenylelessigsäuren verwendet. Diese erlauben eine gezielte und sukzessive Beeinflussung der elektronischen Eigenschaften des aromatischen Substituenten durch Variation der Halogenreste (Zunahme des –I-Effekts und +M-Effektes in der Reihe  $I < Br < Cl < F$ ). Eine alternative Herangehensweise, die sich eher an sterischen Eigenschaften orientiert, basierte in der Substitution des Phenylsubstituenten durch raumerfüllende Gruppen wie z. B. 1-Naphthyl oder Biphenyl.

#### 3.2.1 Synthese der Arylessigsäurederivate

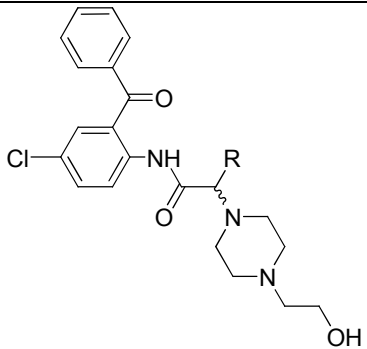

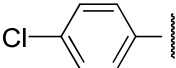
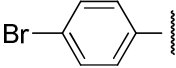
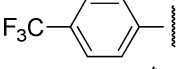
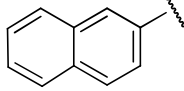
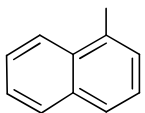
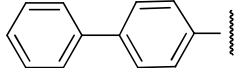
Als Eduktbausteine wurden die Arylessigsäurederivate **66-72** verwendet. Diese wurden durch radikalische Substitutionsreaktion in  $\alpha$ -Position bromiert, wobei diese Reaktion im Allgemeinen effizient und mit guten Ausbeuten zu den gewünschten Produkten **73-79** führte (Schema 5).



Schema 5: Darstellung der Arylessigsäurederivate **88-94**.

Im nächsten Schritt wurden die bromierten Arylessigsäurederivate **73-79** mit Oxalylchlorid DMF-katalysiert in die analogen Carbonsäurechloride überführt und *in situ* für die Acylierung von 2-Amino-5-chlorbenzophenon (**53**) zu den entsprechenden Carbonsäureamiden **80-86** eingesetzt. Die nucleophile Substitution des Halogenatoms gegen *N*-(2-Hydroxyethyl)-piperazin (**87**) führte in Ausbeuten von 60%-89% einstufig zu den gewünschten Arylessigsäurederivaten **88-94** (Tab. 5).

**Tabelle 5: Erzielte Ausbeuten für die Arylessigsäurederivate 88-94.**

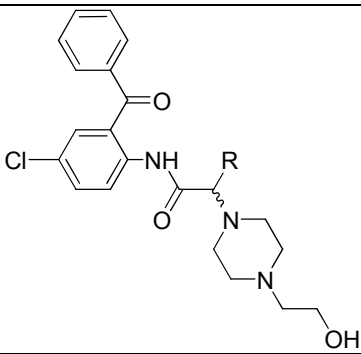
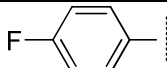
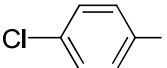
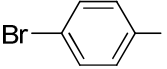
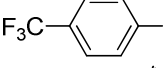
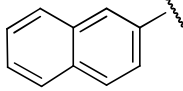
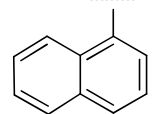
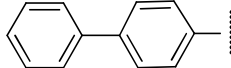
		
R	Produkt	Ausbeute
	<b>88</b>	85%
	<b>89</b>	89%
	<b>90</b>	71%
	<b>91</b>	63%
	<b>92</b>	86%
	<b>93</b>	62%
	<b>94</b>	60%

### 3.2.2 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Die *in vitro* Testergebnisse der Arylessigsäurederivate **88-94** gegen *P. falciparum*, die zytotoxischen Daten sowie die dazugehörigen Selektivitätsindices sind in Tabelle 6 aufgeführt. Das Einbringen eines Halogenatoms in para-Position des unsubstituierten Phenylelessigsäurederivats **49** ( $IC_{50} = 330$  nM) führte in allen Fällen zu einer verminderten Wirksamkeit. Dieser

Effekt ist beim para-Fluorsubstituenten stärker ausgeprägt (**88**:  $IC_{50} = 840$  nM) als bei den anderen Halogensubstituenten. Das para-Chlorphenylelessigsäurederivat **89** ( $IC_{50} = 529$  nM) und das para-Bromphenylelessigsäurederivat **90** ( $IC_{50} = 529$  nM) sind in ihrer Wirksamkeit in etwa äquipotent. Die Einführung eines para-Trifluormethylsubstituenten führte zum Derivat **91** mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 604 nM. Erfolgt die Acylierung der Aminogruppe an Position 2 des Benzophenons mit sterisch anspruchsvollen Naphthylsubstituenten bewirkt interessanterweise der 1-Naphthylrest (**93**:  $IC_{50} = 950$  nM) eine Verringerung der Aktivität um den Faktor 3 während der 2-Naphthylrest (**92**:  $IC_{50} = 167$  nM) diese um den Faktor 2 verbessert. Ersetzt man den Phenylelessigsäurerest der Leitstruktur **49** durch einen Biphenylelessigsäurerest, erhält man mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 280 nM das geringfügig aktivere Derivat **94**.

Tabelle 6: Arylessigsäurederivate 88-94.

				
R	Produkt	$IC_{50}$ <i>P. falciparum</i> [nM]	$CC_{50}$ HeLa [μM]	SI Selektivitäts- index
	<b>88</b>	840	38	45
	<b>89</b>	529	18	34
	<b>90</b>	555	17	31
	<b>91</b>	604	17	28
	<b>92</b>	167	17	103
	<b>93</b>	950	17	18
	<b>94</b>	280	16	59

Die aus den *in vitro* Untersuchungen der Arylessigsäurederivate **88-94** erhaltenen Daten zeigen, dass die Modifikation der Molekülregion B die Aktivität deutlich beeinflusst. Das Ein-



bringen eines Halogens in die para-Position der unsubstituierten Phenyllessigsäurestruktur **49** geht mit einer Reduktion der Wirkung einher. Dabei zeigen die Halogenderivate keinerlei Struktur-Wirkungsbeziehungen, die mit der Größe oder dem Elektronenzug der entsprechenden Substituenten korreliert werden können. Das para-Trifluormethylderivat **91** lässt sich weder bezüglich des Elektronenzugs noch gemäß der Größe eingliedern, dieses deutet darauf, dass hier mehrere Faktoren zusammenwirken. Die Substitution des Phenylrests durch den sterisch anspruchsvollen 1- und 2-Naphthylrest zeigt bezüglich der Aktivität einen gegenteiligen Effekt. Sowohl der 1- als auch der 2-Naphthylrest besitzt zwar eine vergleichbare Lipophilie, unterscheidet sich jedoch hinsichtlich ihrer räumlichen Orientierung. Folglich beruht dieser Sachverhalt nicht nur auf einem einfachen Lipophilieeffekt, sondern auf gerichteten Wechselwirkungen, die eine hydrophobe Region in einer definierten Bindetasche einer bis *dato* nicht identifizierten Zielstruktur adressieren. Dabei handelt es sich vermutlich um eine längliche Bindetasche, die von einem Phenylrest nur teilweise besetzt werden kann. Der 2-Naphthylrest füllt diese besser aus und ermöglicht dadurch die Ausbildung stärkerer hydrophober oder günstiger  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen, die zur beobachteten Wirksteigerung führen. Der 1-Naphthylrest ist möglicherweise zu stark abgewinkelt, um in den hinteren Bereich der Bindetasche zu ragen und die entsprechenden Wechselwirkungen auszubilden. Das Biphenyllessigsäurederivat **94** stützt aufgrund seiner linearen Orientierung die Annahme einer länglichen Bindetasche.

Bei der Betrachtung der CC<sub>50</sub>-Werte der Arylessigsäurederivate **88-94** fällt auf, dass, mit Ausnahme des para-Fluorderivats **88**, alle Verbindungen sehr ähnliche Werte aufweisen (Tab. 6). Da die Lipophilie von Wirkstoffen oft deren Toxizität bedingt, könnte dieses Ergebnis auf ähnlichen lipophilen Eigenschaften der synthetisierten Derivate **89-94** beruhen. Der Vergleich der ermittelten IC<sub>50</sub>-Werte mit den entsprechenden CC<sub>50</sub>-Werten lässt den Schluss zu, dass keine offensichtliche Korrelation zwischen der Toxizität und der Anti-Malariawirkung existiert und diese auf einem unterschiedlichen Wirkmechanismus beruhen.

Die realisierten Strukturmodifikationen in der Molekülregion B haben zu Derivaten geführt, deren Aktivitäten alle im nanomolaren Bereich liegen. Nur das 2-Naphthylderivat **92** (IC<sub>50</sub> = 167 nM, SI = 103) und das Biphenylderivat **94** (IC<sub>50</sub> = 280 nM, SI = 59) weisen im Vergleich zur Leitstruktur **49** (IC<sub>50</sub> = 330 nM, SI = 150) eine geringfügig verbesserte Wirksamkeit auf. Bedingt durch die zytotoxischen Eigenschaften haben sie jedoch im Vergleich zur Leitstruktur **49** keine ausreichende Selektivität.

Durch diese Erkenntnisse erwies sich die Leitstruktur **49** als bester Vertreter in Bezug auf die entscheidenden Kenngrößen Wirksamkeit und Selektivität. Folglich wurde der unsubstituierte

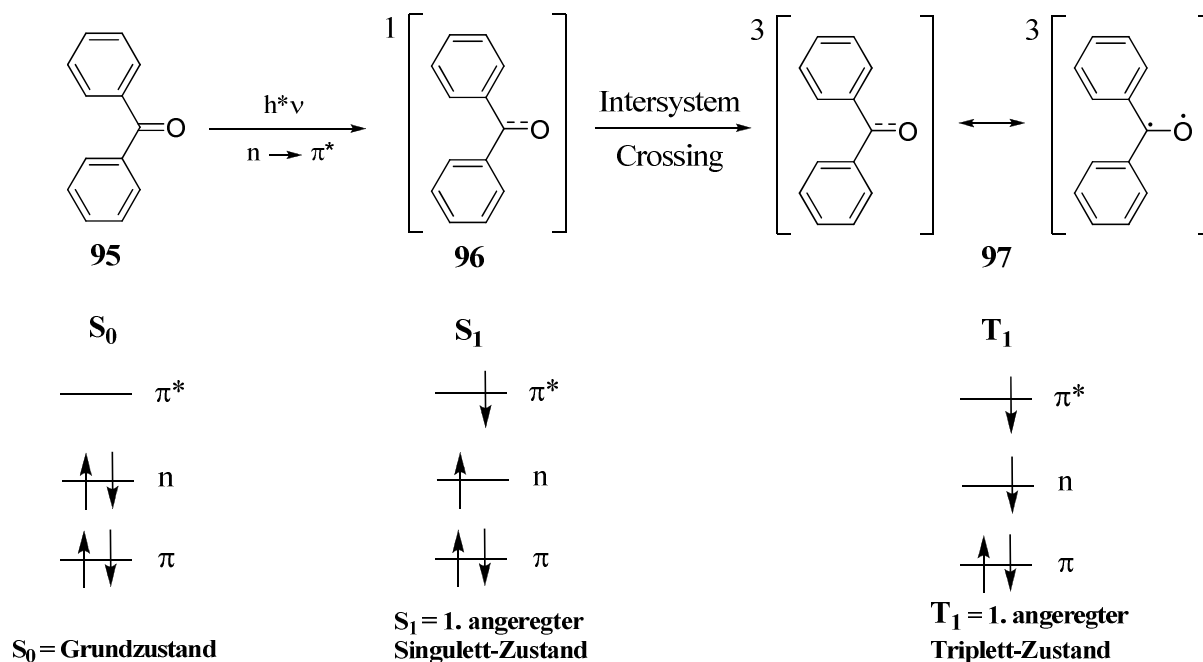
Phenyllessigsäurerest in der Molekülregion B ebenfalls beibehalten und im nächsten Schritt die Molekülregion C variiert.

### 3.3 Variation der Molekülregion C

Zahlreiche Publikationen belegen, dass Benzophenonderivate unter dem Einfluss von Sonnenlicht zu einem gehäuftem Auftreten phototoxischer und teilweise photoallergischer Hautreaktionen führen.<sup>[185,186,187,188]</sup> Verantwortlich dafür sind die photochemischen bzw. photosensibilisierenden Eigenschaften dieses in potentiellen Arzneistoffen unerwünschten Strukturelements. Aus diesem Grund stand, neben der Ergänzung der bereits angefangenen Serie der 2-Acylamino-5-chlorbenzophenone, die Substitution des photoaktivierbaren Benzophenongerüsts in der Molekülregion C im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit. Dabei sollte, ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten, eruiert werden, ob die Substitution unter Erhalt der antiplasmodialen Aktivität möglich ist. Im Anschluss daran folgte die Optimierung der resultierenden *N*-Acylanthranilsäureamide als potentielle Wirkstoffe gegen *P. falciparum* auf der Grundlage von Struktur-Wirkungsbeziehungen.

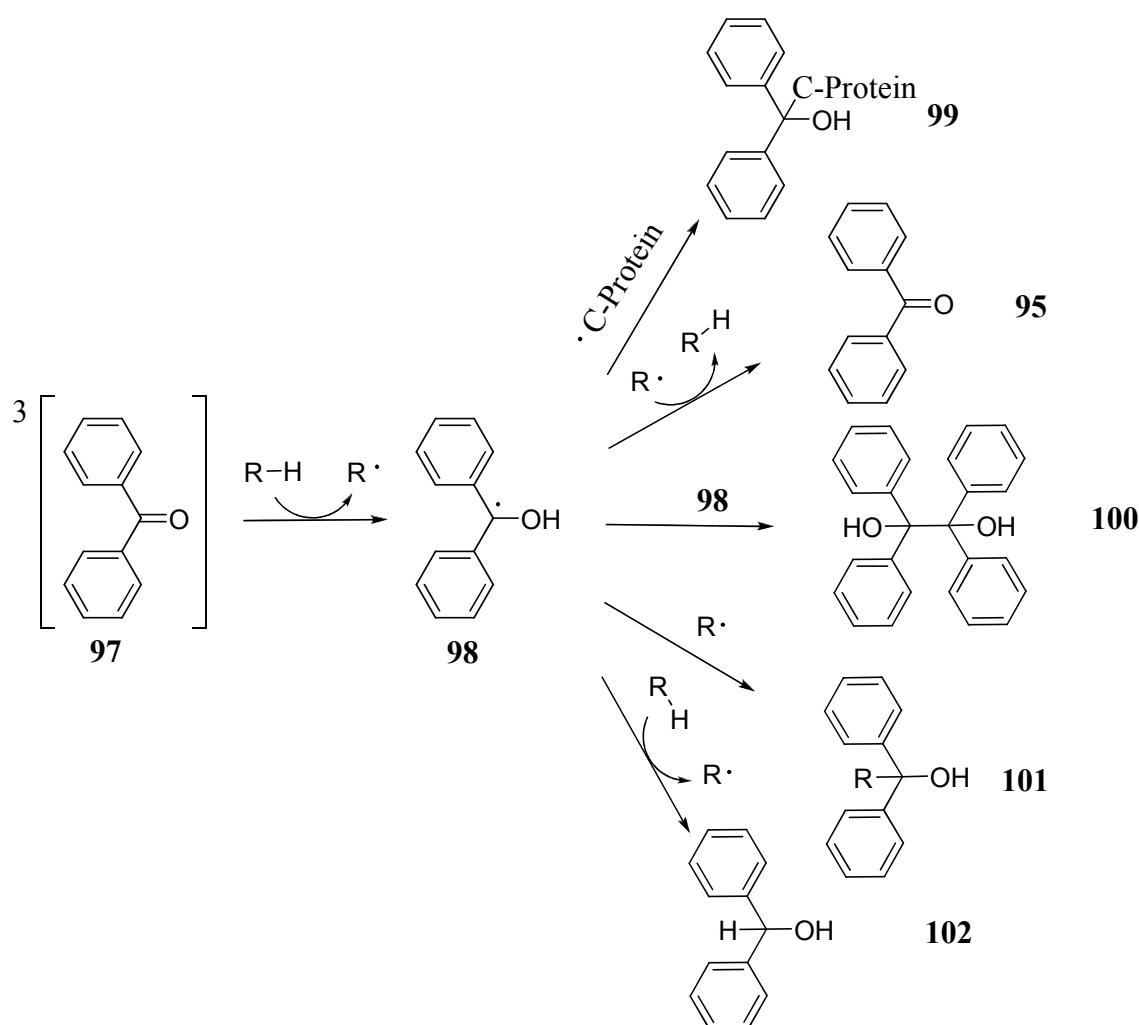
#### 3.3.1 Benzophenon-Photochemie

Das Benzophenonchromophor **95** absorbiert Photonen der Wellenlänge von 350 nm und wird auf diesem Weg zunächst in den angeregten Singulettzustand **96** überführt (Schema 6).<sup>[189]</sup>



Schema 6: Überführung des Benzophenons **95** in den angeregten Tripletzustand **96**.

Dabei wird ein Elektron aus dem nichtbindenden Atomorbital des Sauerstoffatoms in das antibindende  $\pi^*$ -Molekülorbital der Carbonylgruppe angehoben. Dies hat zur Folge, dass die Bindungsordnung zwischen dem Sauerstoff- und dem Kohlenstoffatom der Carbonylfunktion nur noch 1.5 beträgt. Dieser zunächst generierte angeregte Singulettzustand **96** des Benzophenons ist extrem kurzlebig und wird schnell durch „Intersystem Crossing“ unter Ausbildung eines diradikalischen Triplettzustands **97** stabilisiert (Schema 6). Da im antibindenden  $\pi^*$ -Molekülorbital der Orbitalkoeffizient am Carbonyl-Kohlenstoffatom sehr groß, jener am Sauerstoffatom hingegen sehr klein ist, wird die Elektronendichte am Kohlenstoffatom kumuliert und die Carbonylfunktion formal umgepolt.



Schema 7: Mögliche Reaktionen des Benzophenons **95**, ausgehend vom angeregten Triplettzustand **97**.

Das hochreaktive elektrophile Sauerstoffatom ist in der Lage, CH-Bindungen homolytisch zu spalten, wobei ein H-Atom abstrahiert und eine Hydroxygruppe ausgebildet wird (Schema 7).

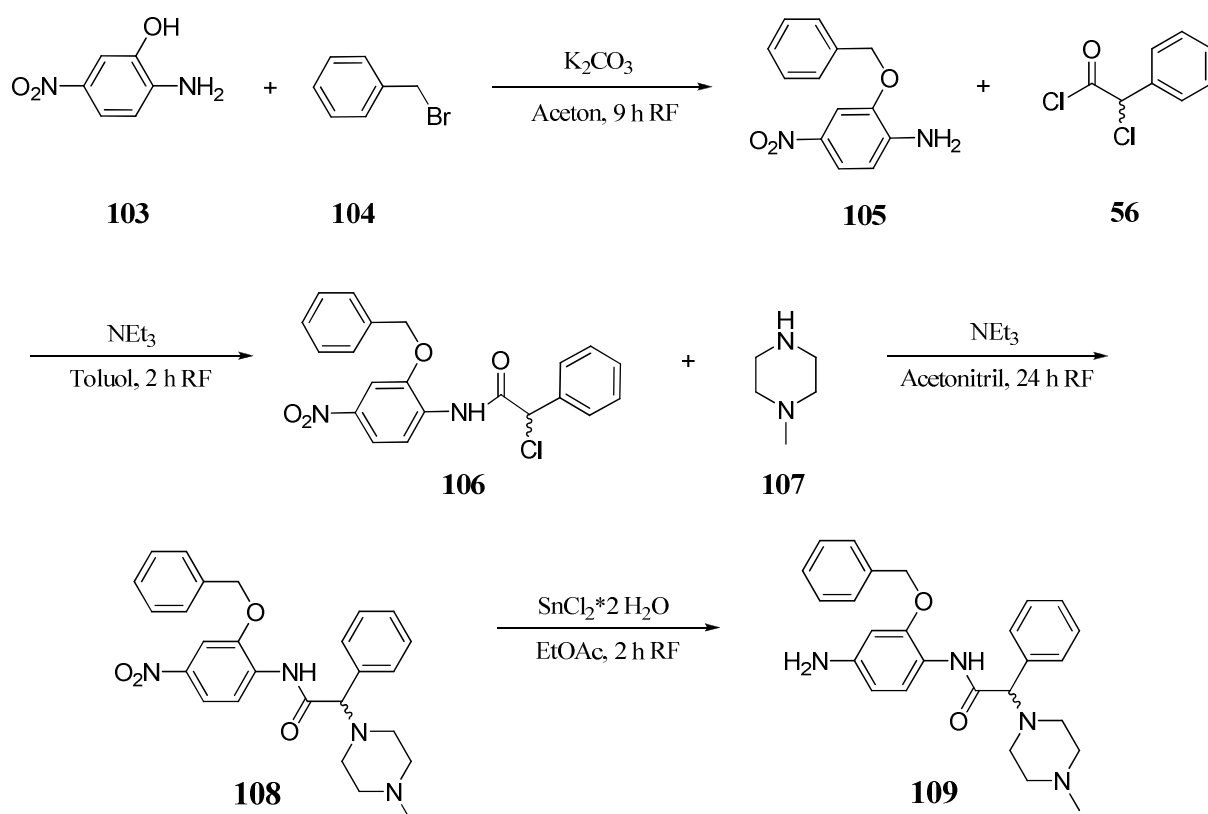
Das dabei entstehende C-zentrierte Monoradikal **98** kann die folgenden typischen Folgereaktionen eingehen:

- Dimerisierung zum Benzpinakol **100**
- Umsetzung mit Alkylradikalen zu tertiären Alkoholen **101**
- erneute H-Abstraktion unter Bildung sekundärer Alkohole **102**
- Rückreaktion zum Benzophenon **95** durch inversen H-Transfer
- Reaktion mit Aminosäureresten von Proteinen unter Ausbildung einer kovalenten Bindung **99**<sup>[190]</sup>

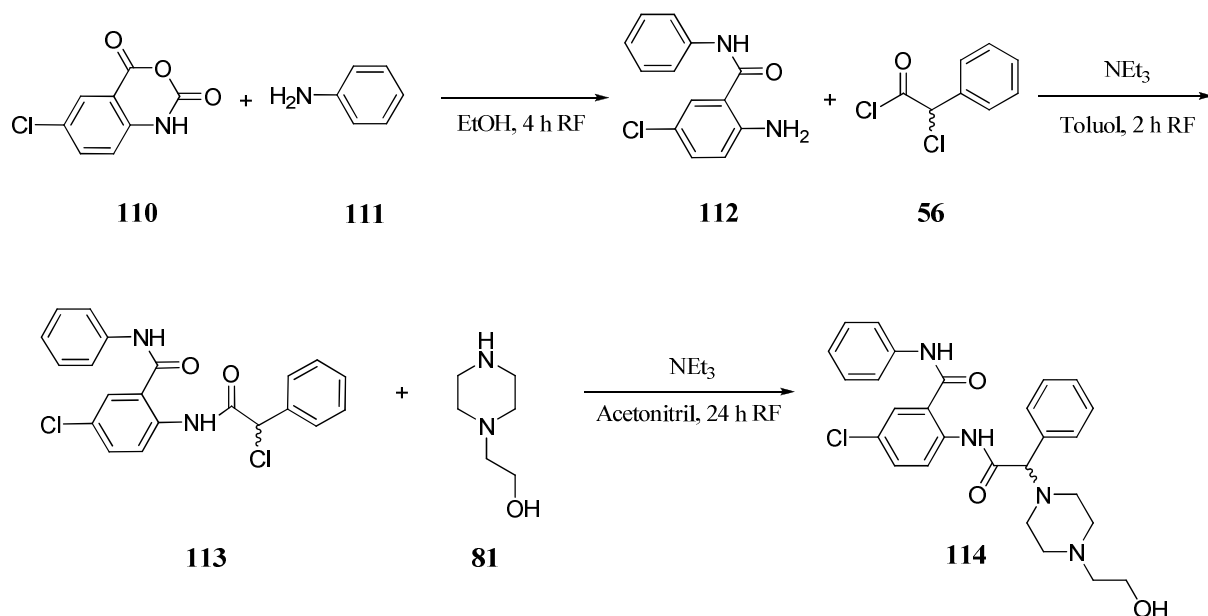
Die phototoxischen Eigenschaften von Benzophenonderivaten werden entweder durch ein gebildetes phototoxisches Reaktionsprodukt oder durch die direkte Bindung an ein biologisches Molekül hervorgerufen. Zahlreiche Untersuchungen zum photochemischen Verhalten von Benzophenonderivaten gegenüber verschiedenen Biomolekülen belegen übereinstimmend, dass diese unter dem Einfluss von UV-Licht die Peroxidation ungesättigter Fettsäuren,<sup>[189,191]</sup> Zellmembranlyse (Hämolyse von Erythrozyten),<sup>[192,193]</sup> Photoadditionen an Proteinstrukturen<sup>[194,195]</sup> sowie DNA-Schäden<sup>[196,197]</sup> induzieren. Daneben können auch noch photoallergische Reaktionen durch die Bindung an Hautproteine hervorgerufen werden. So entsteht ein komplettes Antigen, das nach immunologischer Sensibilisierung bei erneutem Auftreten zu einer photoallergischen Reaktion führen kann.

### 3.3.2 Substitution des Benzophenongerüsts

Sowohl die Substitution der Hydroxyethylgruppe in Molekülregion A der Leitstruktur **49** als auch die Variation des Phenylsubstituenten in der Molekülregion B führte zu keiner signifikanten Verbesserung der beiden Kenngrößen Wirksamkeit und Selektivität. Andere mögliche Molekülpositionen der Leitstruktur **49** wurden bereits im Rahmen der Doktorarbeit von Mirko ALTENKÄMPER variiert. Deshalb sollte im nächsten Schritt überprüft werden, ob das photoaktivierbare Benzophenongerüst in Molekülregion C für die Wirksamkeit gegen *P. falciparum* essentiell ist. Ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten wurden zunächst die entsprechenden Etherverbindungen **108** und **109** und das Carbonsäureamidderivat **114** nach Schema 8 bzw. 9 synthetisiert und mit den Benzophenonanaloga **115** und **116** sowie **49** hinsichtlich ihrer Aktivität verglichen (Tab. 7).



Schema 8: Synthese der Etherderivate 108 und 109.

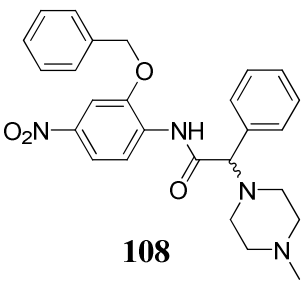
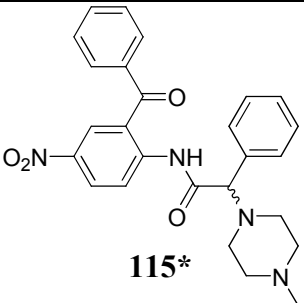
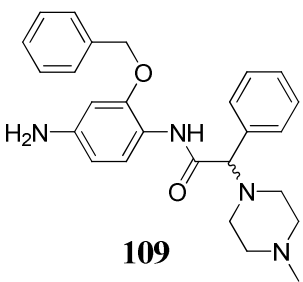
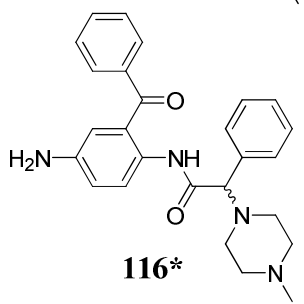
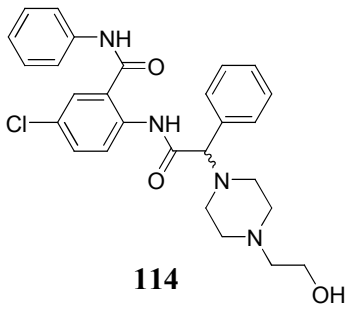
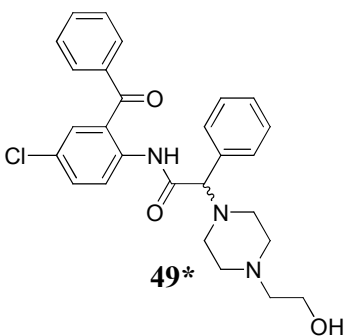


Schema 9: Synthese des *N*-Acylanthranilsäureamids 114.

Die IC<sub>50</sub>-Werte der synthetisierten Derivate **108**, **109** und **114** liegen ausschließlich im niedrigen mikromolaren Bereich, ihre Wirksamkeit ist somit als moderat zu bezeichnen. Das Ether-

derivat **108** ( $IC_{50} = 4297$  nM) verliert gegenüber dem analogen Benzophenonderivat **115** ( $IC_{50} = 304$  nM) deutlich an Aktivität (Faktor 14). Die Verbindungen **109** und **116** sind sich bezüglich ihrer Aktivität gegenüber *P. falciparum* sehr ähnlich ( $IC_{50} = 7259$  nM bzw. 8062 nM). Mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 2054 nM ist das *N*-Acylanthranilsäureamid **114** aus dieser Serie zwar die wirksamste Verbindung gegenüber *P. falciparum*, jedoch ist sie um den Faktor 6 schlechter wirksam als das analoge Benzophenonderivat **49**.

**Tabelle 7: Derivate 108-109 und 114 ohne Benzophenon-Grundstruktur und die Benzophenonanaloga.**

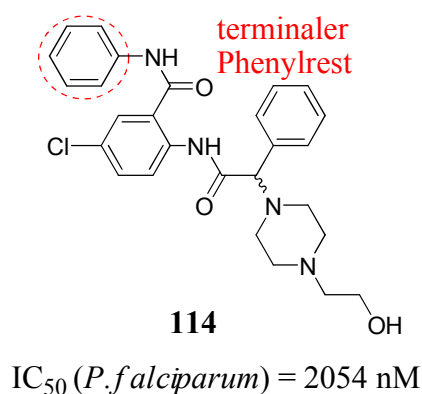
neues Grundgerüst	$IC_{50}$ <i>P. falciparum</i> [nM]	Benzophenonanaloga	$IC_{50}$ <i>P. falciparum</i> [nM]
 <p><b>108</b></p>	4297	 <p><b>115*</b></p>	304
 <p><b>109</b></p>	7259	 <p><b>116*</b></p>	8062
 <p><b>114</b></p>	2054	 <p><b>49*</b></p>	330

\*Die Verbindungen 115, 116 und 49 stammen aus der Arbeit von M. K. ALTENKÄMPER.<sup>[182]</sup>

Anhand der aufgeführten Testergebnisse wird ersichtlich, dass die photoaktivierbare Benzophenonstruktur für die Wirksamkeit gegen *P. falciparum* nicht essentiell ist. Ausgehend vom dem besten Vertreter dieser Serie, dem *N*-Acylanthranilsäurederivat **114**, sollten durch diverse Strukturvariationen die Kenntnisse über die Struktur-Wirkungsbeziehungen dieser Stoffklasse erweitert und eine Aktivitätssteigerung erzielt werden.

### 3.3.3 Strukturvariationen des Phenylsubstituenten

Zunächst sollte die Substitution des amidisch gebundenen Phenylrests gegen chemisch vergleichbare planare Strukturelemente sowie die Einführung verschiedener Substituenten in para-Position erfolgen (Abb. 27). Diese Strukturvariationen konnten durch die kommerzielle Verfügbarkeit unterschiedlich substituierter Anilinderivate leicht realisiert werden.



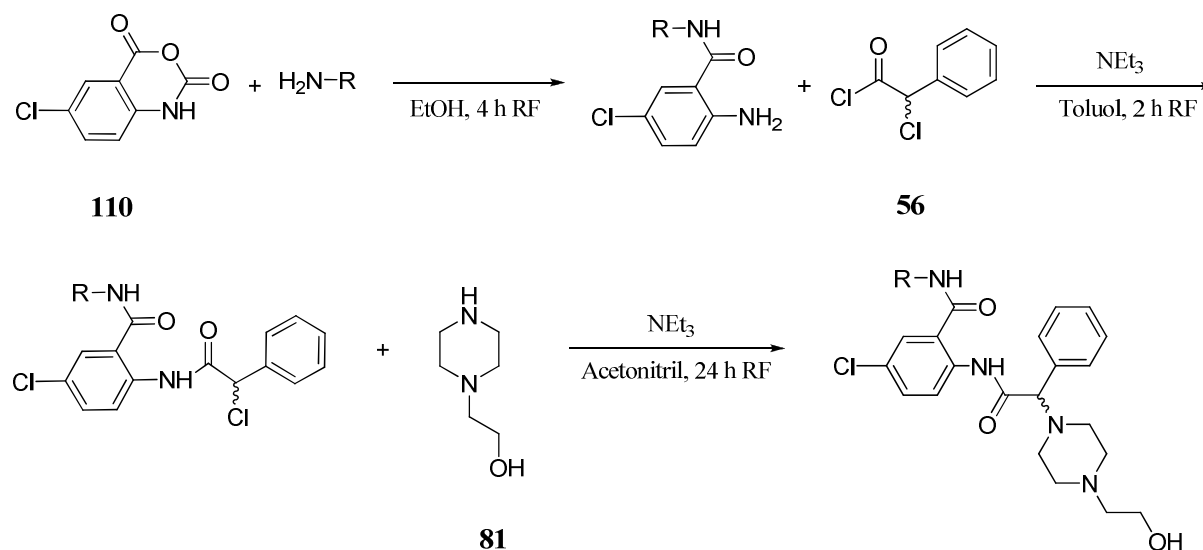
**Abbildung 27: Struktur des Anthranilsäurederivats 114.**

Um weiterhin den Einfluss des planaren Molekülcharakters zu überprüfen, erschien es sinnvoll, im Rahmen weiterführender Modifikationen die intramolekulare Beweglichkeit zu erhöhen. Formal gelingt dies durch Insertion einer Methylengruppe zwischen der Anthranilsäuregrundstruktur und dem amidisch gebundenen Phenylrest. Hierdurch wird eine Verknüpfung dieser planaren Strukturelemente durch ein flexibles Brückenglied geschaffen.



### 3.3.4 Synthese der (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamidderivate.

Der Fragestellung nachgehend, wie sich die Substitution des amidisch gebundenen Phenyl-rests auf die *in vitro* Aktivität der Verbindung auswirkt, wurden die in Tabelle 8 aufgeführten Variationen entsprechend Schema 10 dargestellt.



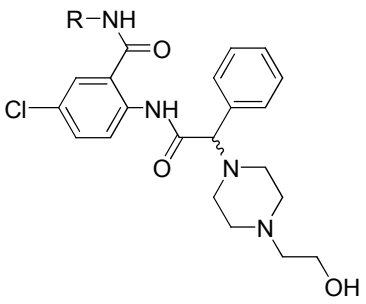
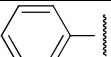
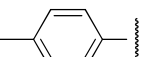
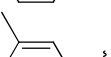
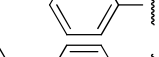
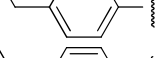
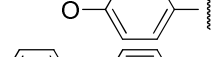
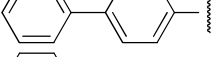
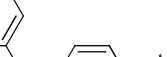
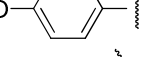
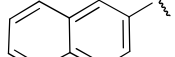
**Schema 10: Allgemeines Syntheschema zur Darstellung der *N*-Acylantranilsäureamide.**

In einem Additions-Eliminierungsmechanismus unter Abspaltung von  $\text{CO}_2$  wurden zunächst unterschiedlich substituierte Anilin- oder Benzylaminderivate mit dem kommerziell erhältlichen 5-Chlorisatosäureanhydrid (**110**) zu den entsprechenden 2-Amino-5-chlorbenzamiden umgesetzt. Aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit des 5-Chlorisatosäureanhydrids (**110**) wurde diese Reaktion unter Inertgasbedingungen in absolutiertem Ethanol durchgeführt. Die im ersten Schritt gebildeten 2-Amino-5-chlorbenzamide konnten im nächsten Schritt mit dem ebenfalls kommerziell erhältlichen 2-Chlor-2-phenylacetylchlorid **56** an der Aminofunktion acyliert werden. Die anschließende nucleophile Substitution des Halogens gegen *N*-(2-Hydroxyethyl)piperazin (**81**) führte zu den gewünschten *N*-Acylantranilsäureamiden.

### 3.3.5 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der *in vitro* Aktivitätsuntersuchungen der Anthranilsäurederivate **117-125** gegen *P. falciparum*, die Daten zur Zytotoxizität sowie die dazugehörigen Selektivitätsindices aufgeführt.

**Tabelle 8: N-Acylanthranilsäureamide **114** und **117-125**.**

				
<b>R</b>	<b>Produkt</b>	<b>IC<sub>50</sub> <i>P. falciparum</i> [nM]</b>	<b>CC<sub>50</sub> HeLa [μM]</b>	<b>SI Selektivitäts- index</b>
	<b>114</b>	2054	76	37
	<b>117</b>	1145	37	32
	<b>118</b>	1644	35	21
	<b>119</b>	611	18	30
	<b>120</b>	1380	43	31
	<b>121</b>	457	8	18
	<b>122</b>	675	15	22
	<b>123</b>	1082	16	15
	<b>124</b>	432	37	85
	<b>125</b>	310	32	103

Die erhaltenen Daten zeigen, dass die Modifikationen des amidisch gebundenen Phenylrests die Aktivität gegen *P. falciparum* deutlich beeinflussen. Alle realisierten Strukturvariationen zeigen eine Aktivitätssteigerung im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung **114**

( $IC_{50} = 2054$  nM), fast alle  $IC_{50}$ -Werte liegen im nanomolaren Bereich. Die Einführung eines Methylsubstituenten in para-Position (**117**:  $IC_{50} = 1145$  nM) erhöht die *in vitro* Aktivität um den Faktor 2. Aus der Verschiebung des Methylsubstituenten von der para- in die meta-Position (**118**:  $IC_{50} = 1644$  nM) ergibt sich zwar ein Aktivitätsverlust gegenüber Verbindung **117**, jedoch ist **118** immer noch aktiver als das unsubstituierte Phenylderivat **114**. Durch das Einbringen eines para-Ethylsubstituenten (**119**:  $IC_{50} = 611$  nM) konnte eine Aktivitätssteigerung um den Faktor 3 gegenüber Verbindung **114** ( $IC_{50} = 2054$  nM) erreicht werden. Das para-Methoxyderivat **120** hat einen  $IC_{50}$ -Wert von 1380 nM. Die Verbindung ist somit zwar wirksamer als das Phenylderivat **114**, zeigt aber eine Verringerung der Aktivität um etwa den Faktor 2 gegenüber dem para-Ethylderivat **119**.

Der Austausch des Phenylrests gegen raumerfüllende Substituenten wie Biphenyl (**121**:  $IC_{50} = 457$  nM), Phenoxyphenyl (**122**:  $IC_{50} = 675$  nM) und 2-Naphthyl (**123**:  $IC_{50} = 1082$  nM) führt zu einer Steigerung der *in vitro* Aktivität, die durch stärkere hydrophobe oder günstige  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen der größeren Substituenten mit einer hydrophoben Bindetasche einer bis *dato* nicht bekannten Zielstruktur zu erklären sind. Bei dem Phenoxyphenyl- und dem 2-Naphthylderivat **122** und **123** ist vermutlich die gewinkelte Anordnung - im Gegensatz zur linearen Anordnung des Biphenylderivats **121** - für die geringere Affinität verantwortlich. Die formale Insertion einer Methylengruppe zwischen die planare Säureamidstruktur und den planaren Phenylrest erhöht die intramolekulare Beweglichkeit des Moleküls und führte zu den aktivsten Derivaten dieser Serie **124** ( $IC_{50} = 432$  nM) und **125** ( $IC_{50} = 310$  nM). Das unsubstituierte Benzylderivat **124** ist um den Faktor 5, das in para-Position substituierte Methylderivat **125** um den Faktor 7 aktiver als die Ausgangsverbindung **114** ( $IC_{50} = 2054$  nM). Zusammenfassend zeigt sich, dass lipophile Substituenten in para-Position des Phenylrests zu wirksameren Verbindungen **117-120** im Vergleich zum entsprechenden unsubstituierten Anthranilsäurederivat **114** führen. Die gute Wirksamkeit der sterisch anspruchsvollen Biphenyl-, Phenoxyphenyl- und 2-Naphthylderivate **121-123** kann durch weitere hydrophobe oder günstige  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen dieser Verbindungen mit dem hinteren, durch den Phenylrest nicht ausgefüllten Bereich einer fernen Bindetasche erklärt werden, wobei die Geometrie dieser Substituenten eine wichtige Rolle spielt. Die erhöhte intramolekulare Beweglichkeit, realisiert durch die formale Insertion einer Methylenbrücke zwischen der Säureamidstruktur und dem Phenylrest, geht mit einer Verbesserung der Aktivität gegen *P. falciparum* einher.

Ebenso wie bei den Benzophenonderivaten sind auch bei den Anthranilsäurederivaten die zytotoxischen Eigenschaften untersucht worden. Analog zu den Benzophenonderivaten lie-

gen die  $CC_{50}$ -Werte der Anthranilsäurederivate **117-125** ebenfalls im niedrigen mikromolaren Bereich und korrelieren mit ihrer Lipophilie. Dieser Sachverhalt wird besonders deutlich durch den direkten Vergleich der  $CC_{50}$ -Werte der Derivate **119** ( $CC_{50} = 18$ ) und **120** ( $CC_{50} = 43$ ) sowie **121** ( $CC_{50} = 8$ ) und **122** ( $CC_{50} = 15$ ). Die genannten Verbindungen unterscheiden sich strukturell nur durch ein stark elektronegatives Sauerstoffatom, das zur Ausbildung eines ausgeprägten Dipolmoments führt und Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden kann. Durch die Verringerung der Lipophilie bedingt es jedoch eine um den Faktor 2 niedrigere Zytotoxizität. Die wirksamste Verbindung dieser Serie **125** ( $IC_{50} = 310$  nM,  $CC_{50} = 32$   $\mu$ M) besitzt sowohl eine vergleichbare Lipophilie als auch ähnliche zytotoxische Eigenschaften zu Verbindung **117** ( $IC_{50} = 1145$  nM,  $CC_{50} = 37$   $\mu$ M), ist jedoch um den Faktor 4 wirksamer. Demgemäß beruht die Wirkung gegen *P. falciparum* nicht auf einer allgemeinen Zytotoxizität, sondern ist die Folge von gerichteten Wechselwirkungen.

Die realisierten Strukturvariationen des amidisch gebundenen Phenylsubstituenten führten in Bezug auf die entscheidenden Kenngrößen Wirksamkeit und Selektivität zu den Derivaten **124** ( $IC_{50} = 432$  nM, SI = 85) und **125** ( $IC_{50} = 310$  nM, SI = 103) als beste Vertreter dieser Serie, die als Ausgangspunkt für die weitere Untersuchung und Optimierung der Struktur-Wirkungsbeziehungen dienen sollten.

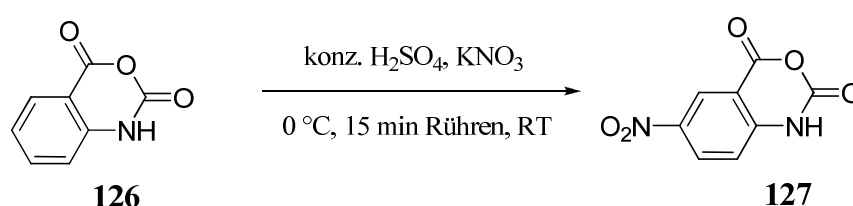
### 3.3.6 Einfluss der Substituenten in meta-/para-Stellung der Anthranilsäuregrundstruktur

Um den elektronischen Einfluss von Gruppen in meta- und para-Position auf die Wirksamkeit der Anthranilsäurederivate gegen *P. falciparum* zu untersuchen, wurden die in Tabelle 9 aufgeführten Derivate **130-133** dargestellt. Bei der Auswahl der Substituenten wurde darauf geachtet, eine möglichst große Bandbreite unterschiedlicher elektronischer Eigenschaften abzudecken. Als Kriterium wurden Substituenten verwendet, die sich hinsichtlich ihrer Substituentenkonstante nach Hammett ( $\sigma$ )<sup>[198]</sup> signifikant unterscheiden. Über den Wert der betreffenden Konstante lassen sich quantitative Aussagen über den elektronenschiebenden bzw. elektronenziehenden Charakter eines in meta- oder para-Stellung gebundenen Substituenten treffen. Definitionsgemäß bekommt Wasserstoff als Substituent den Wert = 0. Substituenten, die im Vergleich zum Wasserstoff Elektronenakzeptoren sind, erhalten positive  $\sigma$ -Werte, elektronenschiebende Substituenten negative  $\sigma$ -Werte. So liegt der  $\sigma_p$ -Wert (*p*-ständige Substituenten X: *p*-HOOC-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>X) für den Chlorsubstituenten (X = Cl) mit +0.23 im mittleren Wertebereich zwischen den für eine Nitrogruppe (X = NO<sub>2</sub>: +0.78) und den für

einen Aminosubstituenten ( $X = \text{NH}_2$ ;  $-0.66$ )<sup>[199]</sup> berechneten Hammet-Konstanten.

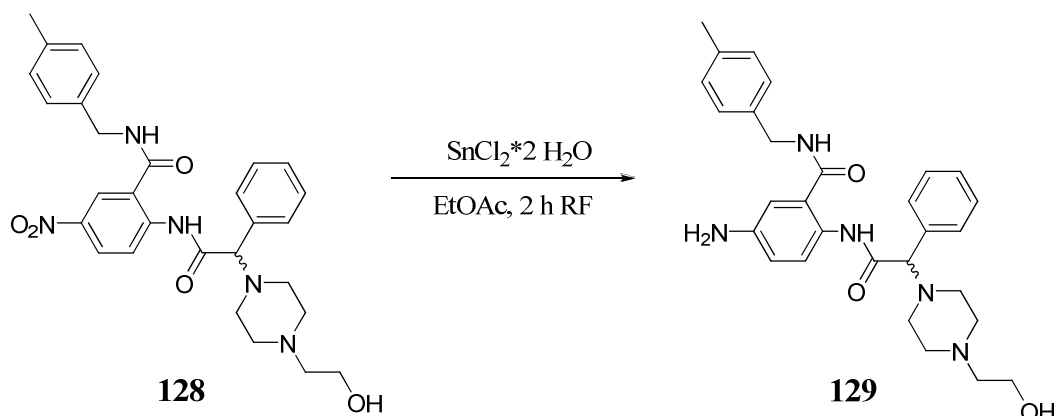
### 3.3.7 Synthese der (*R,S*)-2-(2-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methylbenzyl)benzamidderivate.

Die Verbindungen **130-133** sind nach dem allgemeinen Syntheschema 10 aus den jeweiligen kommerziell erhältlichen Anhydriden der Isatosäure hergestellt worden. Für die Darstellung des Nitroderivats **128** musste zunächst das Isatosäureanhydrid (**126**) zum 5-Nitroisatosaurenanhydrid (**127**) nitriert werden (Schema 11).



Schema 11: Nitrierung des Isatosäureanhydrids (**126**).

Das Aminoderivat **129** wurde schließlich durch Reduktion aus der entsprechenden Nitroverbindung **128** gemäß Schema 12 dargestellt.



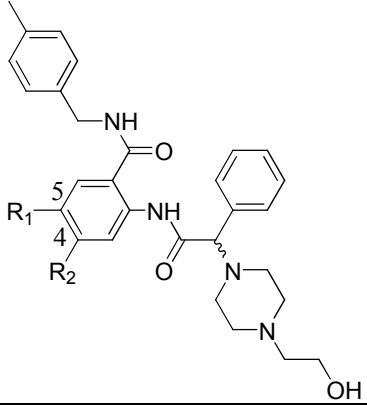
Schema 12: Reduktion der Nitrofunktion mit Zinn(II)-chlorid-Dihydrat.

### 3.3.8 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Die Variation des Substituenten in meta-/para-Stellung der Anthranilsäuregrundstruktur zeigt einen signifikanten Einfluss auf die *in vitro* Aktivität gegen *P. falciparum* (Tab. 9). Ausgehend vom unsubstituierten Derivat **131** ( $\text{IC}_{50} = 1196 \text{ nM}$ ) führt der Austausch eines

H-Atoms in 5-Position gegen eine elektronenschiebende Aminogruppe zu einem völligen Wirkungsverlust (**133**:  $IC_{50} = 16422$  nM). Wird hingegen eine stark elektronenziehende Nitrogruppe in die 5-Position eingeführt, verbessert sich die Aktivität gegenüber dem unsubstituierten Derivat **131** deutlich (**132**:  $IC_{50} = 604$ ). Der 5-Chlorsubstituent, der durch die Kombination aus +M/-I-Effekten nur einen geringen Wert für den Hammet-Faktor aufweist und somit die Elektronendichte im Ringsystem im Vergleich zur Nitrogruppe nur geringfügig verändert, zeigt einen sehr starken Einfluss auf die Aktivität gegen *P. falciparum*. Die entsprechende Verbindung **125** weist einen  $IC_{50}$ -Wert von 310 nM auf und ist der mit Abstand wirksamste Vertreter dieser Reihe. Das Verschieben des Chlorsubstituenten in die 4-Position bewirkt hingegen eine deutliche Aktivitätsminderung (**130**:  $IC_{50} = 1057$  nM) gegenüber der Verbindung **125**. Somit ist die Aktivität gegenüber *P. falciparum* vergleichbar mit der des unsubstituierten Derivats **131**.

Tabelle 9: Anthranilsäurederivate **125**, **130-133** mit unterschiedlichen Substituenten in 5- und 4-Position.

						
<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>Produkt</b>	<b>σ-Werte *</b>	<b>IC<sub>50</sub> <i>P. falciparum</i> [nM]</b>	<b>CC<sub>50</sub> HeLa [μM]</b>	<b>SI Selektivitätsindex</b>
Cl	H	<b>125</b>	+0.23	310	32	103
H	Cl	<b>130</b>	+0.37	1057	29	27
H	H	<b>131</b>	0	1196	64	54
NO <sub>2</sub>	H	<b>132</b>	+0.78	604	16	26
NH <sub>2</sub>	H	<b>133</b>	-0.66	16422	68	4

\*Die σ-Werte wurden berechnet für *p*-substituierte Benzoessäurederivate.<sup>[198]</sup>

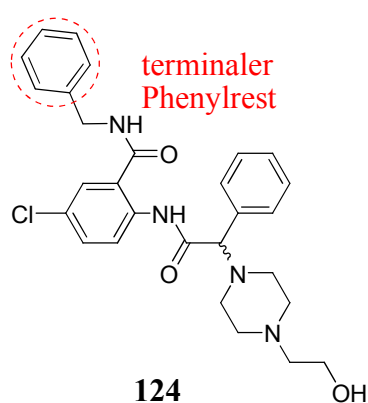
Auf Basis der untersuchten Strukturvariationen und deren Einfluss auf die Wirksamkeit gegen *P. falciparum* wurden folgende Zusammenhänge beobachtet:

- der Austausch  $H \leftrightarrow Cl$  in 4-Position hat keinen signifikanten Einfluss
- der Austausch  $H \leftrightarrow X$  in 5-Position bewirkt eine Aktivitätssteigerung in der Reihe  $X = NH_2 \ll H < NO_2 < Cl$

Die experimentell ermittelten Struktur-Wirkungsbeziehungen lassen sich ohne ein konkretes Bild der Bindungstasche nicht hinreichend interpretieren. Es werden allerdings Indizien dafür gefunden, dass für eine hohe Aktivität gegen *P. falciparum* neben den elektronenziehenden Eigenschaften des 5-Substituenten ( $X = NH_2 < H < NO_2$ ) auch dessen Einfluss auf das resultierende Dipolmoment der arylischen Teilstruktur eine wichtige Rolle spielen könnte. Letzteres geht aus der Aktivitätssteigerung in der Reihe  $X = NO_2 < Cl$  hervor. Die Verbindungen **125** und **132** unterscheiden sich signifikant bezüglich des Dipolmomentes innerhalb des aromatischen Systems. Die Nitrogruppe in para-Position zur elektronenschiebenden Amidfunktion führt im Sinne eines push-pull-Systems zu einer signifikanten Ladungsverschiebung respektive Erhöhung des Dipolmomentes entlang der Arylgruppe. Der Chlorsubstituent verfügt hingegen ebenfalls über einen +M-Effekt und konkurriert deshalb mit der N-gebundenen Amidfunktion in seiner Elektronendonoreigenschaft, wodurch der dipolare Charakter in der Arylgruppe vermindert wird. Dadurch bedingt wird der hydrophobe Charakter der arylischen Partialstruktur verstärkt, was sich wiederum günstig auf potentielle „face-to-face“-Wechselwirkungen zu einem elektronenreichen aromatischen System in einer bis *dato* nicht identifizierten Zielstruktur führen könnte. Es ist bereits in der Literatur beschrieben, dass „face-to-face“ Geometrien durch eine ungünstige Überlagerung der Dipolmomente von Elektronenakzeptor- zur Elektronenpaardonoreinheit negativ beeinflusst werden können,<sup>[200]</sup> dieses könnte den Einfluss des Dipolmomentes auf die Aktivität gegenüber *P. falciparum* erklären. Im Kontext dieser Hypothese lässt sich auch der geringe Einfluss des Austausches  $H \leftrightarrow Cl$  in 4-Position des aromatischen Systems erklären. Der Chlorsubstituent ist in der 4-Position erneut dazu in der Lage, über ein push-pull-System mit der in para-Stellung acylisch gebundenen Amidfunktion zu interagieren und auf dieser Basis zu einer Erhöhung des Dipolmomentes beizutragen. Dies wiederum könnte sich dann erneut negativ auf potentielle „face-to-face“-Wechselwirkungen zu der nicht näher definierten Bindungstasche auswirken.

### 3.3.9 Strukturvariationen des terminalen Phenylsubstituenten

Die Insertion der Methylengruppe zwischen die Säureamidstruktur und den Phenylrest (Abb. 28) repräsentiert einen wichtigen Schritt in der Entwicklung der *N*-Acylanthranilsäureamide als potentielle Wirkstoffe gegen den Malaria Parasiten *P. falciparum*. Die Aktivität des unsubstituierten Phenylderivats **114** konnte um den Faktor 5 gesteigert werden. Aufbauend auf diesem Ergebnis sollte im nächsten Entwicklungsschritt, ausgehend von Verbindung **124**, der Einfluss des terminalen Phenylrests der Anthranilsäurepartialstruktur weiter untersucht werden (Abb. 28).



$$\text{IC}_{50} (P.falciparum) = 432 \text{ nM, SI} = 85$$

Abbildung 28: Strukturvariation des Anthranilsäurederivats **124**.

Dazu ist der Phenylrest durch die in Tabelle 10 aufgeführten Heterozyklen oder annelierten Ringsysteme substituiert worden. Die geplanten Strukturvariationen in diesem Bereich konnten durch die Umsetzung der entsprechenden kommerziell erhältlichen Aminoderivate mit dem 5-Chlorisatosaureanhydrid (**110**) nach dem allgemeinen Syntheschema 10 realisiert werden. Um festzustellen, ob die elektronischen Effekte und die planare Konformation des Aromaten essentiell für die Aktivität gegen *P. falciparum* sind, wurde der Phenylrest durch einen nicht-planaren Cyclohexyl- sowie Tetrahydrofuranylsubstituenten ersetzt. Neben einem Thiophen- und Furanzyklus wurden verschiedene stickstoffhaltige Aromaten als terminale Arylkomponente eingesetzt. Die Substitution des terminalen Phenylrings durch einen Pyridinring sollte eine Aromatenelektronendichte vergleichbar dem Nitrophenylring simulieren. Zusätzlich wirken sich protonierbare Stickstoffverbindungen positiv auf die Löslichkeit in wässrigen Medien aus. Neben den isosteren Heteroaromaten wurden auch Naphthyl- und Biphenylreste untersucht, die wegen ihres größeren aromatischen Systems bereits in der Reihe der Phenylderivate, ohne den Methylene linker zwischen der Säureamidstruktur und dem Phe-

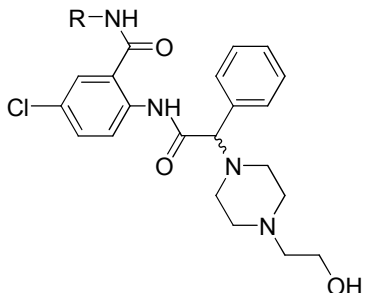
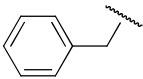
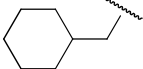
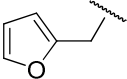
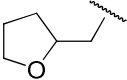
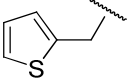
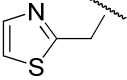
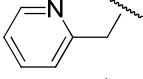
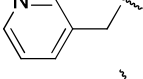
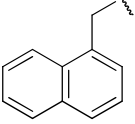


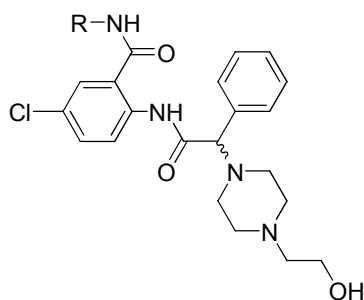
nylrest, zu einer Aktivitätssteigerung gegen *P. falciparum*, möglicherweise aufgrund der stärkeren hydrophoben oder günstigen  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen beigetragen haben.

### 3.3.10 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Neben der Testung auf Wirksamkeit gegen *P. falciparum* wurde bei den synthetisierten Derivaten **134-143** ebenfalls die Zytotoxizität gegen HeLa-Zellen bestimmt. Aus den erhaltenen Daten wurde dann der Selektivitätsindex für alle getesteten Substanzen rechnerisch ermittelt (Tab. 10).

Tabelle 10: Anthranilsäurederivate **124, 134-143** mit Methylenlinker.

				
<b>R</b>	<b>Produkt</b>	<b>IC<sub>50</sub> <i>P. falciparum</i> [nM]</b>	<b>CC<sub>50</sub> HeLa [μM]</b>	<b>SI Selektivitäts- index</b>
	<b>124</b>	432	37	85
	<b>134</b>	632	18	28
	<b>135</b>	464	80	172
	<b>136</b>	6697	23	4
	<b>137</b>	449	43	96
	<b>138</b>	3374	29	9
	<b>139</b>	2741	22	8
	<b>140</b>	7428	23	3
	<b>141</b>	579	14	24



R	Produkt	IC <sub>50</sub> <i>P. falciparum</i> [nM]	CC <sub>50</sub> HeLa [μM]	SI Selektivitäts- index
	<b>142</b>	636	8	12
	<b>143</b>	307	8	24

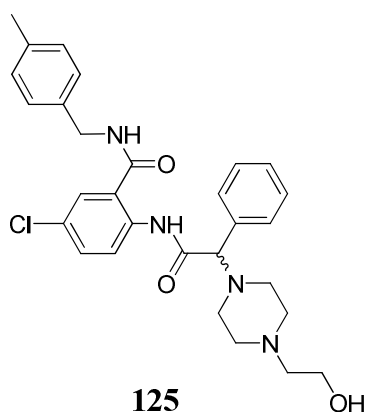
Ausgangspunkt der Derivatisierung ist das Anthranilsäurederivat **124** (Abb. 28). Die Substitution des Phenylrests durch einen Thiophenylrest führt zum Derivat **137**, das mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 449 nM nur geringfügig über der Aktivität der Ausgangsverbindung **124** (IC<sub>50</sub> = 432 nM) liegt. Ein solcher Austausch gilt als bioisoster, da die C=C-Bindung im Benzol bezüglich der Masse und Größe mit dem Schwefelatom vergleichbar ist.<sup>[201]</sup> Deshalb kommt es in diesem Fall zu keiner signifikanten Aktivitätsänderung. Das zum Thiophenderivat **137** bioisostere Furanderivat **135** (IC<sub>50</sub> = 464 nM) liegt ebenfalls im gleichen Aktivitätsbereich. Die Einführung eines Stickstoffatoms in Form des Thiazolrests (**138**: IC<sub>50</sub> = 3374 nM) führt im Vergleich zur analogen Thiophenverbindung **137** (IC<sub>50</sub> = 449 nM) zu einem Wirkungsabfall um den Faktor 8. Dieser Trend wird durch die elektronenarmen Pyridinderivate **139** und **140** bestätigt, wobei die Stellung des Stickstoffatoms ebenfalls eine wichtige Rolle einnimmt. Nur durch das Verschieben des Stickstoffatoms um eine Position vom 2-Pyridylderivat **139** (IC<sub>50</sub> = 2741 nM) zum 3-Pyridylderivat **140** (IC<sub>50</sub> = 7428 nM) nimmt die Aktivität um den Faktor 3 ab. Gegenüber der Ausgangsverbindung **124** ist das 3-Pyridinylderivat **140** somit um den Faktor 17 weniger aktiv. Um zu eruieren, ob die planare aromatische Struktur des terminalen Phenylsubstituenten für die Wirksamkeit der *N*-Acylanthranilsäurederivate zwingend notwendig ist, wurde der Phenylrest durch einen nicht-planaren Cyclohexyl- sowie Tetrahydrofuranylsubstituenten ersetzt. Dabei zeigen das Cyclohexylderivat **134** (IC<sub>50</sub> = 632 nM) und das Tetrahydrofuranylderivat **136** (IC<sub>50</sub> = 6697 nM) deutlich geringere Aktivitäten als ihre planaren Analoga, so dass das planare aromatische Strukturelement als essentiell zu betrachten ist. Während die Wirksamkeit des

sterisch anspruchsvollen Phenoxyphenylderivats **143** ( $IC_{50} = 307$  nM) durch die Insertion der Methylengruppe um den Faktor 2 (**122**:  $IC_{50} = 675$  nM, Tab. 8) verbessert werden konnte, verringerte sich die Aktivität des Biphenylderivats **142** dadurch von 457 nM (**121**: Tab. 8) auf 636 nM. Die gute Wirksamkeit der größeren Aromaten kann durch weitere hydrophobe oder günstige  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen dieser Substituenten mit dem hinteren, durch den Phenylrest nicht ausgefüllten Bereich einer fernen Bindetasche erklärt werden, wobei die Geometrie dieser Substituenten eine wichtige Rolle spielt. Durch die Insertion der Methylengruppe wird diese Geometrie verändert, und es kommt zur Aktivitätsumkehr der Biphenyl- und Phenoxyphenylderivate **142** und **143**. Das ursprünglich lineare Biphenylderivat **142** bekommt eine gewinkelte Form, wodurch repulsive, sterische Wechselwirkungen verursacht werden könnten. Das bereits vorher gewinkelte Phenoxyphenylderivat **143** erhält hingegen durch die weitere Methylengruppe möglicherweise die richtige Geometrie, um die Bindetasche optimal auszufüllen und die entsprechenden attraktiven Wechselwirkungen auszuüben.

Aus diesen Ergebnissen wird ersichtlich, dass ein planares, elektronenreiches aromatisches System als terminaler Phenylrest für die *in vitro* Aktivität gegen *P. falciparum* von Vorteil ist, da es sowohl beim Austausch gegen nicht-planare Heterozyklen als auch beim Einführen von elektronenarmen Aromaten zu einem deutlichen Wirkungsverlust kommt. Die  $CC_{50}$ -Werte der synthetisierten Derivate **134-143** sind sehr heterogen, die Messwerte liegen alle zwischen 8 und 80  $\mu$ M. Daher lassen sich keine aussagekräftigen Struktur-Wirkungsbeziehungen ableiten.

### 3.3.11 Anthranilsäurederivate mit Alkylsubstituenten am terminalen Phenylring

Sowohl die Veränderung des meta- und para-Substituenten der Anthranilsäuregrundstruktur als auch die Substitution des terminalen Phenylrests gegen andere Aromaten oder Heterozyklen führten zu einem Anstieg der  $IC_{50}$ -Werte und so zu einer Verminderung der *in vitro* Aktivität gegen *P. falciparum*. Infolgedessen wurde die Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehungen mit Variationen am terminalen Phenylrest fortgesetzt. Ausgehend vom bis *dato* aktivsten Anthranilsäurederivat **125** (Abb. 29) sollte zunächst innerhalb der folgenden Testreihe die relative Stellung der Methylgruppe sowie die Verlängerung des aliphatischen Rests am terminalen Phenylring nach dem Homologieprinzip untersucht werden.



$IC_{50}$  (*P. falciparum*) = 310 nM, SI = 103

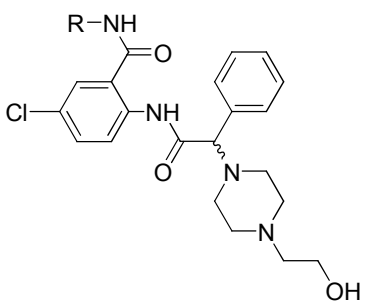
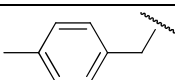
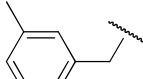
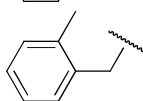
Abbildung 29: Das bis dato aktivste Anthranilsäurederivat **125**.

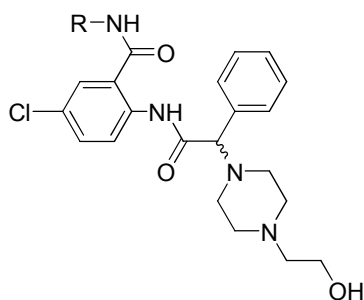
Weiterhin sollte der Einfluss einer Verlängerung des Brückenglieds zwischen der Amidbindung und dem terminalen Phenylrest um eine weitere  $CH_2$ -Gruppe eruiert werden. Dazu wurden die in Tabelle 11 aufgeführten Anthranilsäurederivate **144-156** aus den jeweiligen kommerziell erhältlichen Benzylaminen entsprechend Schema 10 dargestellt.

### 3.3.12 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der biologischen Testung für die Anthranilsäurederivate **144-156**.

Tabelle 11: Testergebnisse der Anthranilsäurederivate **125, 144-156**.

				
<b>R</b>	<b>Produkt</b>	<b><math>IC_{50}</math> <i>P. falciparum</i> [nM]</b>	<b><math>CC_{50}</math> HeLa [μM]</b>	<b>SI Selektivitäts- index</b>
	<b>125</b>	310	32	103
	<b>144</b>	340	30	88
	<b>145</b>	801	32	40



<b>R</b>	<b>Produkt</b>	<b>IC<sub>50</sub></b> <i>P. falciparum</i> [nM]	<b>CC<sub>50</sub></b> HeLa [μM]	<b>SI</b> Selektivitäts- index
	<b>146</b>	345	17	50
	<b>147</b>	546	17	31
	<b>148</b>	640	17	67
	<b>149</b>	947	16	17
	<b>150</b>	1358	33	24
	<b>151</b>	221	17	77
	<b>152</b>	194	9	44
	<b>153</b>	175	8	47
	<b>154</b>	477	35	73
	<b>155</b>	910	17	18
	<b>156</b>	990	15	16

Sowohl das schrittweise Verschieben der Methylgruppe von para- zur ortho-Position als auch die Einführung einer weiteren Methylgruppe führen zu deutlichen Wirkungsverlusten. Ausgehend vom para-Methylderivat **125** (IC<sub>50</sub> = 310 nM) führt das Verschieben der Methylgruppe in meta-Position (**144**: IC<sub>50</sub> = 340 nM) zwar zu einem geringfügigen Aktivitätsverlust, der jedoch um den Faktor 3 zunimmt beim ortho-Methylderivat **145** (IC<sub>50</sub> = 804 nM). Gegenüber

dem monosubstituierten Methylderivat **125** zeigt die Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe in meta-Position (**146**:  $IC_{50} = 340$  nM) kaum Einfluss auf die Wirksamkeit. Durch Verschieben des zweiten Methylrests in ortho-Position (**147**:  $IC_{50} = 546$  nM) wird dieser Aktivitätsverlust ausgeprägter. Die Stellungsisomere **148** ( $IC_{50} = 640$  nM), **149** ( $IC_{50} = 947$  nM) und **150** ( $IC_{50} = 1358$  nM) bestätigen diesen Trend. Diese Positionsabhängigkeit könnte einerseits auf der bevorzugten Ausbildung von hydrophoben Wechselwirkungen, andererseits aber auch auf sterischen Faktoren beruhen. Im Gegensatz dazu führt der para-Ethylrest (**151**:  $IC_{50} = 221$  nM) ebenso wie der Isopropyl- (**152**:  $IC_{50} = 194$  nM) und der *tert*-Butylrest (**153**:  $IC_{50} = 175$  nM) zu Verbindungen, die wirksamer sind als das para-Methylderivat **125**. Die gute Wirksamkeit der sterisch anspruchsvollen Alkylreste kann durch weitere hydrophobe Wechselwirkungen dieser Verbindungen mit dem hinteren, durch den Methylrest noch nicht ausgefüllten Bereich einer fernen Bindetasche erklärt werden. Die Verlängerung des Brückengliedes zwischen der Amidbindung und dem Phenylrest führte zum Derivat **154** ( $IC_{50} = 477$  nM). Hierbei wird deutlich, dass das Abweichen von der ursprünglich verwendeten Distanz mit einem Verlust an Aktivität einhergeht. Ausgehend vom Derivat **154** kann auch das Einfügen der para-Methylgruppe (**155**:  $IC_{50} = 910$  nM) und Verlängern dieser zur Ethylgruppe (**156**:  $IC_{50} = 477$  nM) die Aktivität nicht steigern. Sowohl die sterische Ausdehnung als auch die erhöhte intramolekulare Beweglichkeit bedingt durch die Substitution einer Methyl- durch eine Ethylbrücke zwischen dem Phenylrest und der amidischen Bindung könnten für den Aktivitätsverlust der Derivate **154-156** verantwortlich sein. Zusammenfassend zeigt sich, dass der terminale Phenylrest para-substituiert sein sollte, wobei die para-Position einen Ethylrest oder Substituenten vergleichbarer Größe für die optimale Wirksamkeit benötigt. Betrachtet man die Ergebnisse des Zytotoxizitätstestes gegen HeLa-Zellen, so liegen die  $CC_{50}$ -Werte alle im niedrigen mikromolaren Bereich und bedingen somit auch die niedrigen Selektivitätsindizes.

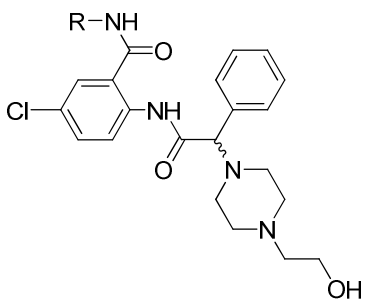
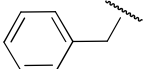
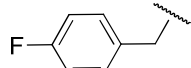
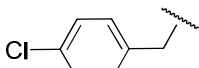
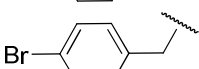
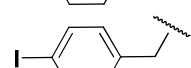
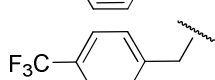
### 3.3.13 Anthranilsäurederivate mit Halogensubstituenten am terminalen Phenylrest

In der folgenden Versuchsreihe sollte der Einfluss von Substituenten mit negativem induktivem Effekt anhand der verschiedenen para-halogenierten Anthranilsäurederivate **157-161** untersucht werden. Dazu wurden die in Tabelle 12 aufgeführten Derivate aus den jeweiligen kommerziell erhältlichen Benzylaminen entsprechend Schema 10 synthetisiert und gegen den Malariaparasiten *P. falciparum* getestet.

### 3.3.14 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Eine Übersicht über die synthetisierten Derivate mit den experimentell ermittelten  $IC_{50}$ - und  $CC_{50}$ -Werten gibt Tabelle 12 wieder.

Tabelle 12: Testergebnisse der Anthranilsäurederivate **124** und **157-161**.

				
<b>R</b>	<b>Produkt</b>	<b><math>IC_{50}</math> <i>P. falciparum</i> [nM]</b>	<b><math>CC_{50}</math> HeLa [μM]</b>	<b>SI Selektivitäts- index</b>
	<b>124</b>	432	37	85
	<b>157</b>	420	34	81
	<b>158</b>	304	17	55
	<b>159</b>	377	15	40
	<b>160</b>	402	15	36
	<b>161</b>	347	14	41

Ausgehend vom unsubstituierten Anthranilsäurederivat **124** ( $IC_{50}$  = 432 nM) führt die Substitution des Wasserstoffatoms gegen Substituenten mit -I-Effekt in para-Position in allem Fällen zu einer Aktivitätssteigerung. Mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 304 nM ist das para-Chlorderivat **158** die wirksamste Verbindung dieser Testreihe, gefolgt von dem Trifluormethylderivat **161** mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 347 nM. Das para-Bromderivat **159** ( $IC_{50}$  = 377 nM) und das para-Iodderivat **160** ( $IC_{50}$  = 402 nM) sind in ihrer Wirksamkeit in etwa äquipotent, das para-Fluorderivat **157** weist mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 420 nM die geringste Aktivität auf. Die halogensubstituierten Derivate **157-161** zeigen gegenüber *P. falciparum* keine klar ersichtlichen Wirkungsbeziehungen, die mit der Größe oder dem Elektronenzug der entsprechenden Substituenten korreliert werden können. Wird das Trifluormethylderivat **161** in der Diskussion ver-

nachlässigt, kann tendenziell eine Korrelation der Wirksamkeit gegen *P. falciparum* mit der Größe des Hammet-Parameters beobachtet werden ( $\sigma_p = 0.23$  (Cl), [0.54 (CF<sub>3</sub>)], 0.23 (Br), 0.18 (I), 0.06 (F)).<sup>[202]</sup> Es wird jedoch an dieser Stelle explizit darauf hingewiesen, dass die Aktivitätsunterschiede zwischen den getesteten halogenierten Substituenten zu gering sind, um eindeutige Struktur-Wirkungsbeziehungen abzuleiten.

### 3.3.15 Anthranilsäurederivate mit -M- und +M-Substituenten am terminalen Phenylrest

Als nächstes sollte der Einfluss von Substituenten mit unterschiedlichen mesomeren Effekten untersucht werden. Die entsprechenden Anthranilsäurederivate **162-175** wurden aus den jeweiligen kommerziell erhältlichen Benzylaminen gemäß Schema 10 dargestellt (Tab. 13). Neben Amino- und Carbonylderivaten wurden in dieser Reihe auch Sulfonylderivate untersucht. Diese besitzen zwar keinen stark ausgeprägten -M-Effekt, weisen aber sehr gute Wasserstoffbrückenakzeptoreigenschaften auf.

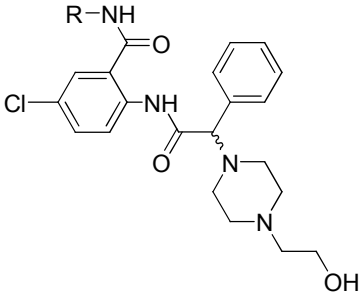
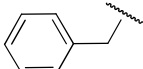
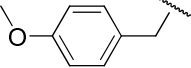
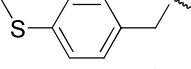
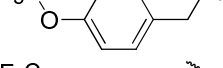
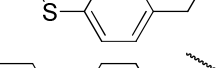
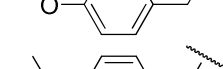
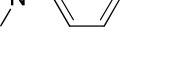
### 3.3.16 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen

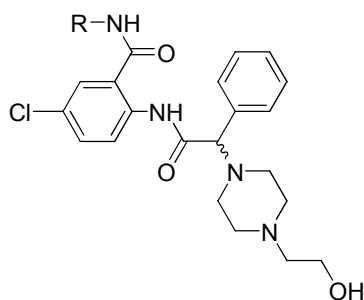
Die Ergebnisse der *in vitro* Testungen sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Der Vergleich der IC<sub>50</sub>-Werte der synthetisierten Anthranilsäurederivate **162-175** zeigt zunächst keine korrelierbaren Struktur-Wirkungsbeziehungen für die Aktivität gegen *P. falciparum*. Der Amino- und auch der Dimethylaminosubstituent besitzen beide einen vergleichbaren +M-Effekt. Gegenüber dem unsubstituierten Anthranilsäurederivat **124** (IC<sub>50</sub> = 432 nM) ist jedoch sowohl ein Wirkungsverlust um mehr als den Faktor 5 bei **169** (IC<sub>50</sub> = 2293 nM) als auch eine Steigerung der Aktivität um etwa den gleichen Faktor bei **167** (IC<sub>50</sub> = 85 nM) zu beobachten. Dieser Sachverhalt könnte darauf hinweisen, dass starke Wasserstoffbrückendonoren (freie NH<sub>2</sub>-Funktion) ihre Aktivität gegen *P. falciparum* nicht entfalten können, weil sie die lipophile Zellmembran schlechter durchdringen können. Tendenziell bestätigt wird diese Aussage durch die gegenüber den freien Aminoderivaten (**169**: IC<sub>50</sub> = 2293 nM und **171**: IC<sub>50</sub> = 3068 nM) deutlich aktiveren Boc-geschützten Verbindungen (**168**: IC<sub>50</sub> = 297 nM und **170**: IC<sub>50</sub> = 556 nM). Unter Berücksichtigung dieses Effektes zeigt sich eine Korrelation zwischen der *in vitro* Aktivität gegen *P. falciparum* und den M-Effekten der eingeführten Substituenten. So steigt die Aktivität der Anthranilsäurederivate mit abnehmenden -M- bzw. zunehmenden +M-Effekt in der Reihe CN < COOR < SCF<sub>3</sub> < NHCOOR < OCF<sub>3</sub> < SMe <



OMe < NMe<sub>2</sub> an. Dabei ist das Dimethylaminoderivat **167** (IC<sub>50</sub> = 85 nM) um den Faktor 5 und das Methoxyderivat **162** (IC<sub>50</sub> = 168 nM) um den Faktor 3 wirksamer als das unsubstituierte Anthranilsäurederivat **124** (IC<sub>50</sub> = 432 nM). Das Methylsulfanylderivat **163** (IC<sub>50</sub> = 274 nM) und das Trifluormethoxyderivat **164** (IC<sub>50</sub> = 288 nM) sind in etwa äquipotent und nur geringfügig wirksamer als die Ausgangsverbindung **124**. Bei einem direkten Vergleich der Alkoxyderivate **162** (IC<sub>50</sub> = 168 nM) und **164** (IC<sub>50</sub> = 288 nM) mit den Schwefelanaloga **163** (IC<sub>50</sub> = 274 nM) und **165** (IC<sub>50</sub> = 577 nM) fällt auf, dass diese etwa um den Faktor 2 weniger aktiv sind. Ausgehend vom Methoxyderivat **162** zeigt die Verlängerung der Alkylkette eine negative Korrelation mit der Aktivität. So nimmt die Aktivität mit zunehmender Kettenlänge in der Reihe Methoxy (**162**: IC<sub>50</sub> = 168 nM) > Ethoxy (**166**: IC<sub>50</sub> = 250 nM) ab. Dieser Aktivitätsverlust könnte möglicherweise durch repulsive, sterische Wechselwirkungen verursacht werden, die durch längere Ketten in para-Position in der potentiellen Bindungstasche induziert werden.

**Tabelle 13: Anthranilsäurederivate 162-175 mit M-Substituenten am terminalen Phenylrest.**

				
R	Produkt	IC <sub>50</sub> <i>P. falciparum</i> [nM]	CC <sub>50</sub> HeLa [μM]	SI Selektivitäts- index
	<b>124</b>	432	37	85
	<b>162</b>	168	35	206
	<b>163</b>	274	17	63
	<b>164</b>	288	10	33
	<b>165</b>	577	14	23
	<b>166</b>	250	31	126
	<b>167</b>	85	34	404



R	Produkt	IC <sub>50</sub> <i>P. falciparum</i> [nM]	CC <sub>50</sub> HeLa [μM]	SI Selektivitäts- index
	<b>168</b>	297	6	22
	<b>169</b>	2293	23	10
	<b>170</b>	556	12	21
	<b>171</b>	3068	56	18
	<b>172</b>	485	23	47
	<b>173</b>	2463	51	21
	<b>174</b>	>4000	>85	>47
	<b>175</b>	3727	>86	23

Der Carbamatsubstituent (-NHCOO*t*Bu) besitzt zwar keinen ausgeprägten +M-Effekt, das resultierende Derivat **168** ist jedoch mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 297 nM aktiver als das unsubstituierte Analogon **124** (IC<sub>50</sub> = 432 nM). Durch das Einführen eines Methylenspacers zwischen die Carbamatgruppe und den planaren Phenylrest wird nicht nur die molekulare Beweglichkeit der Verbindung erhöht, sondern auch der +M-Effekt des Carbamatsubstituenten unterbunden. Beide Faktoren könnten zu dem Aktivitätsverlust der Verbindung **170** (IC<sub>50</sub> = 556 nM) beitragen. Die Methylestergruppe in **172** besitzt einen -M-Effekt und führt in Konsistenz mit den bisher getroffenen Aussagen zu einem geringfügigen Aktivitätsverlust im Vergleich zur Ausgangsverbindung **124** (IC<sub>50</sub> = 432 nM). Der Aktivitätsverlust findet seinen Höhepunkt mit der Verbindung **173** (IC<sub>50</sub> = 2463 nM), die mit einer Nitrilfunktion über einen sehr starken -M-Substituenten verfügt. Die sehr hohen mikromolaren IC<sub>50</sub>-Werte der Sulfo-

nylderivate (**174**:  $IC_{50} = >4000$  nM und **175**:  $IC_{50} = 3727$  nM) könnten neben dem schwachen -M-Effekt dieser Substituenten auch das Resultat der hohen Polarität und der damit einhergehenden geringen Membrangängigkeit der entsprechenden Verbindungen sein. Aus den vorliegenden  $IC_{50}$ -Werten wird ersichtlich, dass Substituenten mit einem +M-Effekt, die die Elektronendichte des aromatischen Systems erhöhen, zu einer Aktivitätssteigerung gegenüber dem unsubstituierten Derivat **124** führen, wobei die Aktivitätssteigerung proportional zu der Stärke des +M-Effekts ist. Eine Ausnahme bilden hier nur die Aminoderivate **169** und **171**, die zwar einen ausgeprägten +M-Effekt besitzen, jedoch vermutlich zu polar sind, um Biomembranen effektiv zu durchdringen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit vorherigen Untersuchungen, die die Notwendigkeit eines elektronenreichen aromatischen Systems in Form des terminalen Phenylsubstituenten belegen.

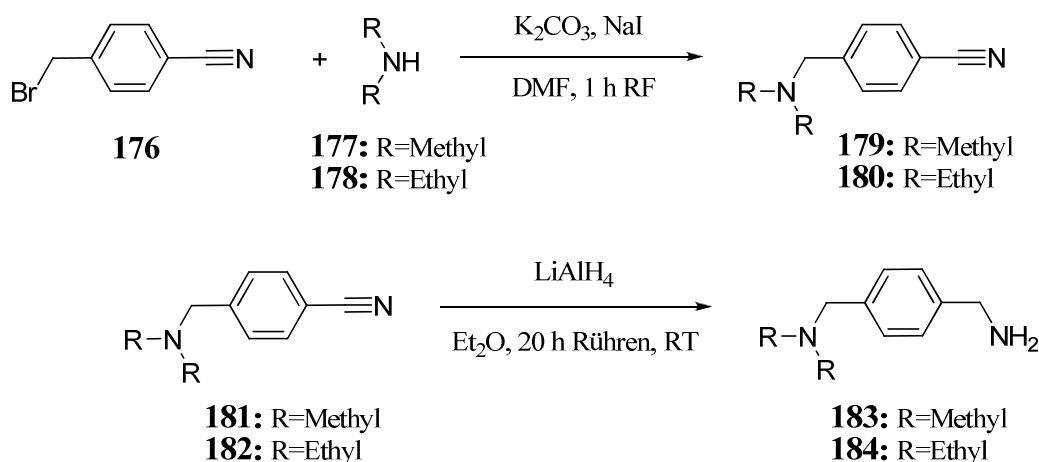
Hervorzuheben ist, dass das Dimethylaminoderivat **167** mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 85 nM die wirksamste Verbindung der bis *dato* im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Derivate ist. Besonders interessant ist dieses Ergebnis in der Kombination mit dem experimentell ermittelten Wert für die Zytotoxizität. Der  $CC_{50}$ -Wert von 34  $\mu$ M gegen HeLa-Zellen zeigt deutlich, dass die Wirkung nicht das Resultat einer allgemeinen Toxizität der Verbindung ist und folglich die hohe Selektivität ( $SI = 404$ ) der Verbindung gegen *P. falciparum* bedingt.

### 3.3.17 Variation der Aminofunktion am terminalen Phenylrest

Sowohl der niedrige  $IC_{50}$ -Wert als auch der hohe Selektivitätsindex des Dimethylaminoderivats **167** scheinen für die weitere Entwicklung von *N*-Acylanthranilsäurederivaten als potentielle Wirkstoffe gegen den Malariaparasiten *P. falciparum* vielversprechend. Um eine mögliche Optimierung hinsichtlich der Aktivität und Selektivität zu eruieren, sollte, ausgehend von Verbindung **167**, in dieser letzten Verbindungsserie die Aminofunktionalität am terminalen Phenylring variiert werden. Dabei sollte zum einen der Effekt einer erhöhten intramolekularen Beweglichkeit, bedingt durch die formale Insertion einer Methylengruppe zwischen dem aromatischem Molekülteil und der Aminofunktionalität, und zum anderen die Auswirkungen einer Rigidisierung der Aminofunktionalität durch ihre Integration in Heterozyklen und aromatische Systeme untersucht werden.

### 3.3.18 Synthese der Aminoderivate

Die in Tabelle 14 dargestellten Aminoderivate **185-192** wurden aus den entsprechenden Aminen und dem kommerziell erhältlichen 5-Chlorisatosäureanhydrid (**110**) nach dem allgemeinen Syntheschema 10 hergestellt. Um die Derivate **185** und **187** zu synthetisieren, war es zunächst notwendig, das jeweilige für die Umsetzung mit dem 5-Chlorisatosäureanhydrid (**110**) benötigte Amin **183** bzw. **184** entsprechend Schema 13 darzustellen.

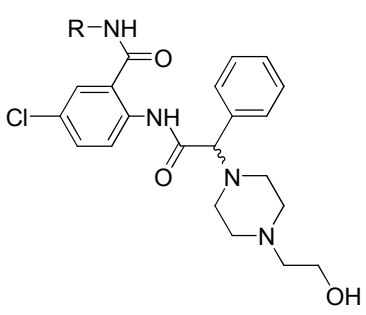
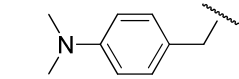
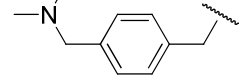
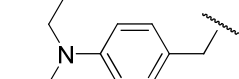

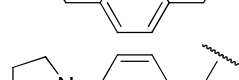
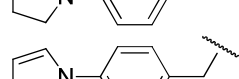
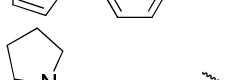
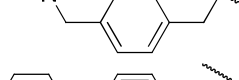
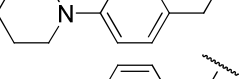


Schema 13: *N*-Alkylierung von sekundären Aminen und die anschließende Reduktion der Nitrilfunktion mit  $\text{LiAlH}_4$ .

### 3.3.19 Biologische Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Die Testergebnisse der Aminoderivate **185-192** sind in Tabelle 14 dargestellt. Das als Ausgangssubstanz dienende Dimethylaminoderivat **167** zeigt gegenüber *P. falciparum* einen  $\text{IC}_{50}$ -Wert von 85 nM. Die Einführung eines Methylenspacers zwischen dem Dimethylaminosubstituenten und dem terminalen Phenylring führt zum Derivat **185**, das mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von 1612 nM um den Faktor 19 weniger aktiv ist. Der Austausch der Dimethylaminogruppe gegen die Diethylaminogruppe (**186**:  $\text{IC}_{50}$  = 113 nM), bedingt einen geringfügigen Aktivitätsverlust, der durch das Einfügen eines Methylenspacers um den Faktor 7 zunimmt (**187**:  $\text{IC}_{50}$  = 682 nM). Dieser Trend wird durch das Derivat **190** bestätigt, das mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von 1062 nM um den Faktor 23 weniger aktiv ist als das entsprechende Pyrrolidinderivat **188** ohne Methylenspacer. Durch das Einführen eines Methylenspacers zwischen die Aminofunktionalität und den planaren Phenylrest wird nicht nur die molekulare Beweglichkeit der Verbindung erhöht, sondern auch der +M-Effekt des Aminosubstituenten unterbunden, der mit einem signifikanten Verlust an Aktivität einhergeht.

Tabelle 14: Synthetisierte Aminoderivate 167, 185-192.

				
R	Produkt	IC <sub>50</sub> <i>P. falciparum</i> [nM]	CC <sub>50</sub> HeLa [μM]	SI Selektivitäts- index
	<b>167</b>	85	34	404
	<b>185</b>	1612	26	16
	<b>186</b>	113	14	126
	<b>187</b>	682	18	27
	<b>188</b>	46	13	293
	<b>189</b>	246	13	53
	<b>190</b>	1062	27	25
	<b>191</b>	401	12	29
	<b>192</b>	166	27	162

Die Rigidisierung der Aminofunktionalität durch formalen Einbau des Stickstoffatoms in einen Pyrrolidinheterozyklus **188** führt zu der wirksamsten Verbindung, die im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurde (IC<sub>50</sub> = 46 nM). Um Informationen darüber zu erhalten, ob die gesättigte Fünfringstruktur eine notwendige Voraussetzung für die hohe Aktivität der Aminoderivate ist, wurden im nächsten Schritt die Derivate synthetisiert, die das Stickstoffatom in aromatische Heterozyklen oder gesättigte Sechsringstrukturen einbetten.

Die Substitution des Pyrrolidinheterozyklus gegen einen planaren Pyrrolaromaten (**189**: IC<sub>50</sub> = 246 nM) oder Indolaromaten (**192**: IC<sub>50</sub> = 166 nM) führte in beiden Fällen zu einem

Aktivitätsverlust. Eine Erklärung ist darin zu sehen, dass durch die Beteiligung des am Stickstoffatom gebundenen freien Elektronenpaares am aromatischen System des Aza-Zyklus dieses nicht mehr an der  $\pi$ -Konjugation des aromatischen Phenylsystems partizipiert (kein +M-Effekt). Auch durch die Ringerweiterung zum Piperidinderivat **191** konnte die Aktivität gegenüber **188** nicht mehr gesteigert werden. Mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 410 nM ist das resultierende Piperidinderivat **191** um den Faktor 9 weniger wirksam als die entsprechende Pyrrolidinverbindung **189**. Diese Strukturmodifikationen zeigen, dass die hohe Aktivität gegen *P. falciparum* nur beim Vorhandensein einer Pyrrolidinstruktur in para-Position des terminalen Phenylsubstituenten ermöglicht wird.

Als Fazit bleibt somit festzuhalten, dass alle Faktoren, die den +M-Effekt des stickstoffbasierten Substituenten verringern, zu einem ausgeprägten Aktivitätsverlust der entsprechenden Verbindungen führen. Dazu zählt neben dem Einfügen des Methylenspacers zwischen der Aminofunktionalität und den planaren Phenylrest auch die Integration des Stickstoffatoms in aromatische Systeme. Weiterhin scheinen auch die sterische Ausdehnung und die konformative Freiheit des stickstoffenthaltenden Rests sowohl für die Aktivität als auch Selektivität entscheidend zu sein.

Wie aus der Tabelle 14 ersichtlich ist, haben die realisierten Strukturmodifikationen dieser letzten Serie einen negativen Einfluss auf die Selektivität. Der hohe Selektivitätsindex des Dimethylaminoderivats **167** (SI = 404) wird durch sämtliche Variationen der Aminofunktionalität nicht erreicht. Lediglich das Pyrrolidinderivat **188**, das gleichzeitig auch das aktivste Derivat ist, das im Rahmen dieser Arbeit hergestellt wurde, zeigt eine ausreichend hohe Selektivität (SI = 293) und stellt aus diesen Gründen einen interessanten Ausgangspunkt für weitere Entwicklungen dar (Abb. 30).

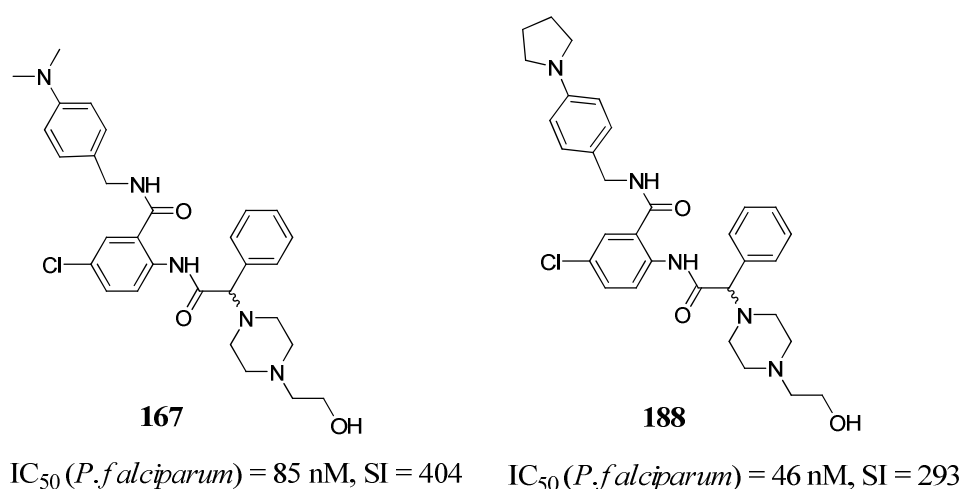


Abbildung 30: Die aktivsten *N*-Acylanthranilsäurederivate **167** und **188**.

Nach der Substitution des photoaktivierbaren Benzophenongerüsts in der Molekülregion C ist es, ausgehend vom *N*-Acylanthranilsäurederivat **114** ( $IC_{50} = 2054$  nM), durch schrittweise Variation der Anthranilsäurepartialstruktur gelungen, die Wirksamkeit dieser Verbindungsklasse bis auf nanomolare  $IC_{50}$ -Werte zu verbessern. Auf dem Weg dahin sind strukturell verschiedene Substituenten untersucht worden, so dass inzwischen zahlreiche Informationen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen vorliegen. Die Darstellung dieser Beziehungen hat meist jedoch nur beschreibenden Charakter. Genauere Erklärungen sind ohne die Identifizierung des adressierten Targets kaum möglich. Erst dadurch könnten die vermuteten Wechselwirkungen auch tatsächlich bewiesen werden. Aufgrund der bekannten Aktivität des 2-Acylamino-5-chlorbenzophenonderivats **49** gegen den humanen MDR-Transporter lag die Vermutung nahe, dass es sich bei der Zielstruktur der Anthranilsäurederivate möglicherweise um das P-Glycoprotein-Homolog 1 (Pgh 1) handeln könnte. Das Pgh 1 ist das *h*MDR-Transporter-Analogon bei *P. falciparum*. Um zu eruieren, ob die Anthranilsäurederivate einen Einfluss auf die Aktivität von Pgh 1 in *P. falciparum* haben, wurde dazu das aktive Anthranilsäurederivat **167** an kultivierten Parasiten in ihren Wirtszellen fluoreszenzmikroskopisch untersucht. Es zeigte sich, dass die *N*-Acylanthranilsäureamide keinen Einfluss auf die Aktivität von Pgh 1 in *P. falciparum* haben.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Malaria ist weltweit eine der bedeutendsten parasitären Infektionskrankheiten. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten im Jahr 2009 225 Millionen Menschen an Malaria, 781.000 starben daran.<sup>[6]</sup> Der zunehmenden Ausbreitung der Malariaerkrankung steht ein begrenztes Arsenal an wirksamen Medikamenten gegenüber, deren Anwendung durch Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen und mangelnde Verfügbarkeit in den hauptsächlich betroffenen Gebieten zusätzlich einschränkt wird. Daher besteht die dringende Notwendigkeit zur Entwicklung neuartiger Wirkstoffe. In der vorliegenden Arbeit wurden die *N*-Acylantranilsäureamide als potentielle Wirkstoffe gegen den Malariaparasiten *P. falciparum* entwickelt und sowohl hinsichtlich ihrer *in vitro* Aktivität als auch ihrer Selektivität optimiert. Das 2-Acyamino-5-chlorbenzophenonderivat **49** fungierte dabei als Ausgangspunkt für die Wirkstoffentwicklung. Hierfür wurde die Leitstruktur **49** formal in die drei Molekülregionen A, B und C unterteilt (Abb. 31), diese wurden unabhängig voneinander variiert, um schließlich durch Kombination der jeweils aktivsten Funktionalitäten potente Antimalariawirkstoffe zu erhalten.

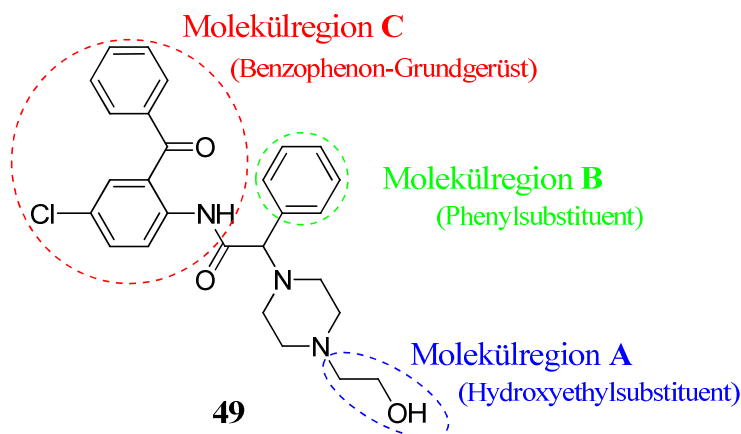


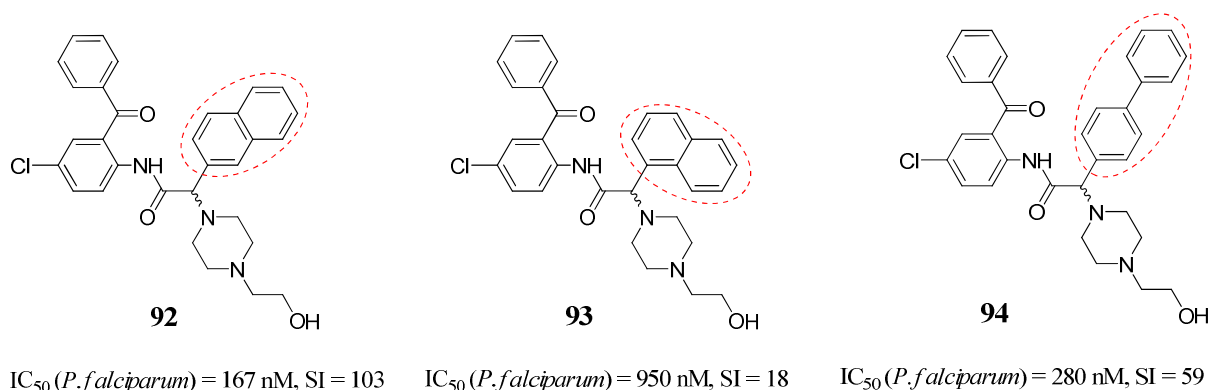
Abbildung 31: Geplante Strukturmodifikationen der Leitstruktur **49**.

Zunächst wurde der Hydroxyethylsubstituent in der Molekülregion A variiert. Ausgehend von der Annahme, dass die terminale Hydroxylgruppe Wasserstoffbrückenbindungen zu einer bis dato nicht identifizierten Zielstruktur ausbildet, in dem sie entweder als Wasserstoffbrückenakzeptor oder -donor fungiert, wurde die Hydroxyethylgruppe systematisch durch polare, zur Wasserstoffbrückenbildung befähigte Funktionalitäten substituiert. Bei der Testung der resultierenden Piperazinderivate zeigte sich im Vergleich zur Leitstruktur **49** keine verbesserte *in*



*in vitro* Aktivität gegen *P. falciparum*. Folglich wurde der Hydroxyethylsubstituent als essentielles Strukturelement in der Molekülregion A beibehalten und anschließend die Molekülregion B modifiziert.

Durch Strukturvariation des Phenylsubstituenten in Molekülregion B sollte der Einfluss des aromatischen Systems auf die *in vitro* Aktivität gegen *P. falciparum* eruiert werden. Das Einbringen eines Halogens in die para-Position der unsubstituierten Phenylelessigsäurepartialstruktur ging mit einer Reduktion der *in vitro* Aktivität einher, wobei keine Struktur-Wirkungsbeziehungen, die mit der Größe oder dem Elektronenzug der entsprechenden Substituenten korreliert werden können, abgeleitet werden konnten. Der Ersatz des Phenylrests durch sterisch anspruchsvolle Substituenten führte im Falle des 2-Naphthylderivats **92** ( $IC_{50} = 167$  nM, SI = 103) und des Biphenylderivats **94** ( $IC_{50} = 280$  nM, SI = 59) zu einer geringfügig verbesserten *in vitro* Aktivität, während das 1-Naphthylderivat **93** ( $IC_{50} = 950$  nM, SI = 18) eine Verringerung der Aktivität um den Faktor 3 bewirkte (Abb. 32).

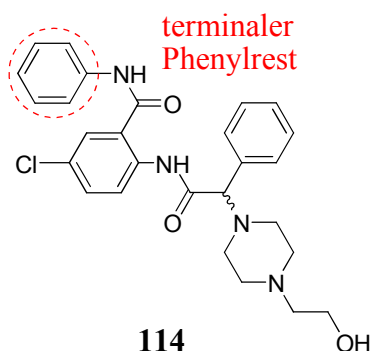


**Abbildung 32: In der Molekülregion B sterisch anspruchsvolle Arylessigsäurederivate 92-94.**

Die Derivate adressieren vermutlich eine hydrophobe Bindetasche einer bis *dato* nicht identifizierten Zielstruktur. Diese Beobachtungen weisen auf eine längliche Bindetasche hin, die von einem Phenylrest möglicherweise nur teilweise besetzt werden kann. Sowohl das 2-Naphthylderivat **92** als auch das Biphenylderivat **94** füllen diese besser aus und ermöglichen dadurch die Ausbildung stärkerer hydrophober oder günstiger  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen, die zur beobachteten Wirksteigerung führen könnten. Der 1-Naphthylrest scheint hingegen zu stark abgewinkelt zu sein, um mit dem hinteren Bereich der Bindetasche zu interagieren. Bedingt durch die zytotoxischen Eigenschaften weisen die Verbindungen **92** und **94** im Vergleich zur Leitstruktur **49** keine ausreichende Selektivität auf. Somit erwies sich der Phenylsubstituent in der Leitstruktur **49** als bester Vertreter in Bezug

auf die entscheidenden Kenngrößen Wirksamkeit und Selektivität. Demzufolge wurde der unsubstituierte Phenylessigsäurerest in der Molekülregion B ebenfalls beibehalten und im nächsten Schritt die Molekülregion C variiert.

Neben der Ergänzung der bereits angefangenen Serie der 2-Acylamino-5-chlorbenzophenone stand die Substitution des unerwünschten photoaktivierbaren Benzophenongerüsts in Molekülregion C im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit (Abb. 31). Ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten gelang der Ersatz des Benzophenongerüsts unter Erhalt der antiplasmodialen Aktivität. Im Anschluss daran folgte die Optimierung des resultierenden *N*-Acylanthranilsäureamids **114** durch schrittweise Variation der Anthranilsäurepartialstruktur (Abb. 33). Auf dem Weg dahin sind strukturell verschiedene Substituenten untersucht worden, so dass inzwischen zahlreiche Informationen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen vorliegen.



$IC_{50} (P. falciparum) = 2054 \text{ nM}$

Abbildung 33: Anthranilsäurederivat **114**.

Die Einführung verschiedener Substituenten in para-Position des amidisch gebundenen Phenylrests sowie die Substitution gegen chemisch vergleichbare planare Strukturelemente zeigte, dass lipophile Substituenten in para-Position des Phenylrests zu wirksameren Verbindungen im Vergleich zum entsprechenden unsubstituierten Anthranilsäurederivat **114** führen. Die gute Wirksamkeit der sterisch anspruchsvollen Biphenyl-, Phenoxyphenyl- und 2-Naphthylsubstituenten könnte auch in diesem Fall durch weitere hydrophobe oder günstige  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen dieser Verbindungen mit dem hinteren, durch den Phenylrest nicht ausgefüllten Bereich einer hydrophoben Bindetasche erklärt werden, wobei die Geometrie dieser Substituenten eine wichtige Rolle spielt. Die Verlängerung der Distanz zwischen der Säureamidstruktur und dem Phenylrest um eine  $CH_2$ -Gruppe führte zu den aktivsten Derivaten dieser Serie **124** ( $IC_{50} = 432 \text{ nM}$ ) und **125** ( $IC_{50} = 310 \text{ nM}$ ), die als Ausgangspunkt für die weitere Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehungen dienten (Abb. 34).

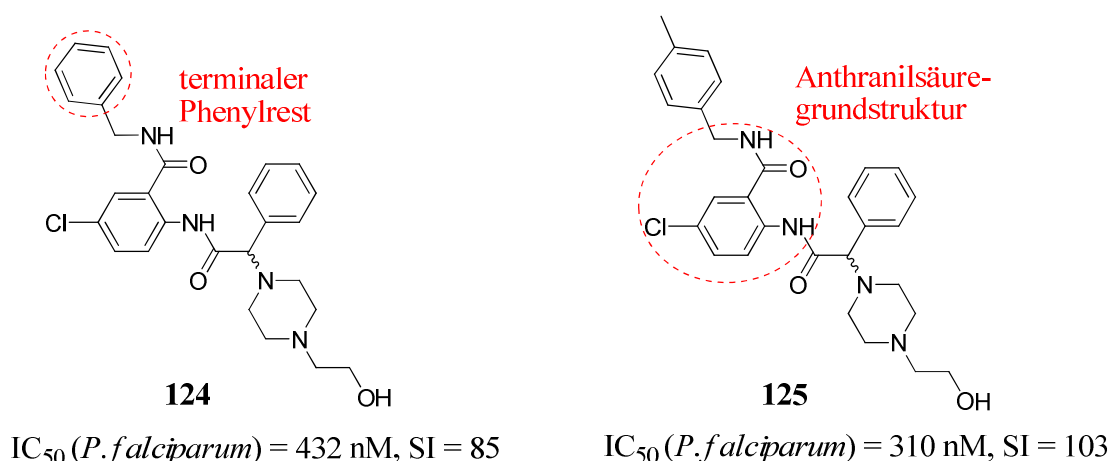


Abbildung 34: Aktivsten Anthranilsäurederivate 124 und 125 der ersten Verbindungsreihe.

Ausgehend vom bis *dato* aktivsten Anthranilsäurederivat 125 ( $IC_{50} = 310 \text{ nM}$ ,  $SI = 103$ ) wurde zunächst der elektronische Einfluss des Substituenten in meta-/para-Stellung der Anthranilsäuregrundstruktur eruiert, bevor weitere Strukturmodifikationen am terminalen Phenylrest vorgenommen wurden.

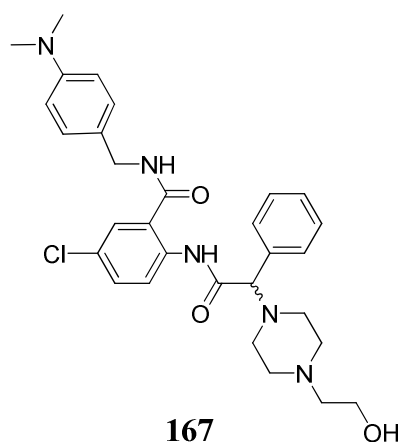
Auf Basis der untersuchten Strukturvariationen und deren Einfluss auf die Wirksamkeit gegen *P. falciparum* wurden folgende Zusammenhänge beobachtet:

- der Austausch  $H \leftrightarrow Cl$  in 4-Position hat keinen signifikanten Einfluss
- der Austausch  $H \leftrightarrow X$  in 5-Position bewirkt eine Aktivitätssteigerung in der Reihe  
 $X = NH_2 \ll H < NO_2 < Cl$

Die experimentell ermittelten Struktur-Wirkungsbeziehungen lassen sich ohne ein konkretes Bild der Bindungstasche nicht hinreichend interpretieren. Es werden allerdings Indizien dafür gefunden, dass für eine hohe Aktivität gegen *P. falciparum* neben den elektronenziehenden Eigenschaften des 5-Substituenten ( $X = NH_2 < H < NO_2$ ) auch dessen Einfluss auf das resultierende Dipolmoment der arylischen Teilstruktur eine wichtige Rolle spielen könnte. Aufbauend auf diesem Ergebnis wurde der Chlorsubstituent in para-Position der Anthranilsäuregrundstruktur beibehalten und der terminale Phenylrest weiter modifiziert. Beim Austausch des Phenylrest gegen diverse Heterozyklen oder annelierten Ringsysteme stellte sich heraus, dass ein planares, elektronenreiches aromatisches System für die *in vitro* Aktivität gegen *P. falciparum* von Vorteil ist, da es sowohl beim Austausch gegen nicht-planare Heterozyklen als auch beim Einführen von elektronenarmen Aromaten zu einem deutlichen Wirkungsverlust kommt.

Der terminale Phenylrest und die Methylengruppe zwischen der Säureamidstruktur und dem Phenylrest haben sich als essentielle Strukturelemente für die Aktivität gegen *P. falciparum* erwiesen. Folglich wurden diese grundlegenden Erkenntnisse bei der weiteren Optimierung dieser Wirkstoffklasse berücksichtigt. Ausgehend vom Anthranilsäurederivat **125** (Abb. 34) wurde neben der relativen Stellung der Methylgruppe am terminalen Phenylring sowie der Verlängerung der Alkylkette nach dem Homologieprinzip weiterhin der Einfluss einer Verlängerung des Methylenspacers zwischen der Amidbindung und dem terminalen Phenylrest um eine weitere CH<sub>2</sub>-Gruppe untersucht. Zusammenfassend zeigte sich, dass der terminale Phenylrest para-substituiert sein sollte, wobei die para-Position einen Ethylrest oder Substituenten vergleichbarer Größe für die optimale Wirksamkeit benötigt und die Verlängerung des Methylenspacers mit einer Reduktion der Wirkung einhergeht.

Im Vergleich zum unsubstituierten Anthranilsäurederivat **124** (Abb. 34) konnte die Wirksamkeit auch durch Substituenten mit negativem induktivem Effekt in para-Position des terminalen Phenylsubstituenten nicht signifikant verbessert werden. Die halogensubstituierten Derivate zeigen gegenüber *P. falciparum* keine klar ersichtlichen Wirkungsbeziehungen, die mit der Größe oder dem Elektronenzug der entsprechenden Substituenten korreliert werden konnten. Im Gegensatz zu den -I-Substituenten zeigen Anthranilsäurederivate mit unterschiedlichen M-Substituenten in para-Position des terminalen Phenylrests eine Korrelation zwischen der *in vitro* Aktivität gegen *P. falciparum* und den M-Effekten der eingeführten Substituenten. Die Aktivität der Anthranilsäurederivate steigt mit abnehmenden -M- bzw. zunehmenden +M-Effekt in der Reihe CN < COOR < SCF<sub>3</sub> < NHCOOR < OCF<sub>3</sub> < SMe < OMe < NMe<sub>2</sub> an. Substituenten mit einem +M-Effekt erhöhen die Elektronendichte des aromatischen Systems und führten zu einer Aktivitätssteigerung gegenüber dem unsubstituierten Derivat **124**, wobei die Aktivitätssteigerung proportional zu der Stärke des +M-Effekts ist. Eine Ausnahme bilden hier nur die Aminoderivate **169** und **171**, die zwar einen ausgeprägten +M-Effekt besitzen, jedoch vermutlich zu polar sind, um Biomembranen effektiv zu durchdringen. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit vorherigen Untersuchungen, die die Notwendigkeit eines elektronenreichen aromatischen Systems in Form des terminalen Phenylsubstituenten belegen. Hervorzuheben ist, dass das Dimethylaminoderivat **167** mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 85 nM die wirksamste Verbindung dieser Serie und der bis *dato* im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Derivate ist (Abb. 35).

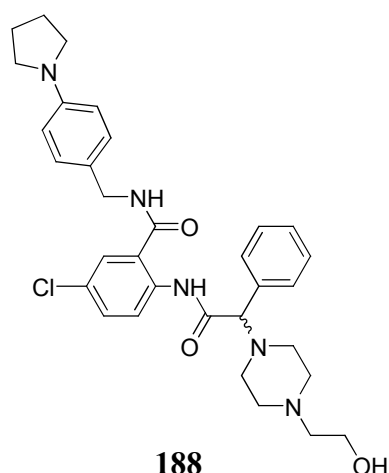


$$\text{IC}_{50}(P.falciparum) = 85 \text{ nM, SI} = 404$$

**Abbildung 35:** Die wirksamste Verbindung der bis dato im Rahmen dieser Arbeit hergestellten *N*-Acylanthransäurederivate.

Besonders interessant ist dieses Ergebnis in der Kombination mit dem experimentell ermittelten Wert für die Zytotoxizität. Der  $\text{CC}_{50}$ -Wert von 34  $\mu\text{M}$  gegen HeLa-Zellen zeigt deutlich, dass die Wirkung nicht das Resultat einer allgemeinen Toxizität der Verbindung ist und folglich die hohe Selektivität ( $\text{SI} = 404$ ) gegen *P. falciparum* bedingt.

Ausgehend von Verbindung **167** (Abb. 35) wurde abschließend überprüft, ob durch den Einbau einer Methylengruppe zwischen aromatischem Molekülteil und der Aminofunktionalität oder durch Rigidisierung der Aminofunktionalität durch ihre Integration in Heterozyklen und aromatische Systeme sowohl die Aktivität als auch Selektivität weiter verbessert werden können. Es zeigte sich, dass alle Faktoren, die den +M-Effekt des stickstoffbasierten Substituenten verringern, zu einem ausgeprägten Aktivitätsverlust der entsprechenden Verbindungen führen. Dazu zählt neben dem Einfügen einer Methylengruppe zwischen der Aminofunktionalität und dem planaren Phenylrest auch die Integration des Stickstoffatoms in aromatische Systeme. Weiterhin haben die realisierten Strukturmodifikationen dieser letzten Serie einen negativen Einfluss auf die Selektivität. Der hohe Selektivitätsindex des Dimethylaminoderivats **167** ( $\text{SI} = 404$ ) wurde durch sämtliche Variationen der Aminofunktionalität nicht mehr erreicht. Lediglich das Pyrrolidinderivat **188** ( $\text{IC}_{50} = 46 \text{ nM}$ ), das gleichzeitig auch das aktivste Derivat ist, das im Rahmen dieser Arbeit hergestellt wurde, zeigt eine hohe Selektivität ( $\text{SI} = 293$ ) (Abb. 36). Dieser Befund gibt Hinweise darauf, dass auch sterische Faktoren (Fünfring-Strukturmotiv) sowie die Rigidisierung der Aminofunktionalität in einem Heterozyklus und somit die Einschränkung der konformativen Freiheit Kriterien sind, die einen starken Einfluss sowohl auf die Aktivität gegen *P. falciparum* als auch auf die Selektivität ausüben.



$$\text{IC}_{50} (P. falciparum) = 46 \text{ nM, SI} = 293$$

**Abbildung 36:** Die aktivste Verbindung, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurde.

Ohne die genaue Kenntnis des molekularen Targets ist es im Rahmen dieser Arbeit gelungen, ausgehend vom 2-Acylamino-5-chlorbenzophenonderivat **49**, allein durch klassische Strukturvariationen in Verbindung mit der Testung am kompletten Malariaparasiten *P. falciparum*, potente *N*-Acylantranilsäureamidderivate **167** und **188** zu entwickeln, die hinsichtlich ihrer Aktivität und Selektivität der Leitstruktur **49** um ein Vielfaches überlegen sind. Im Zuge der weiteren Optimierung der *N*-Acylantranilsäureamide als potentielle Wirkstoffe gegen den Malariaparasiten *P. falciparum* ist die Identifizierung des adressierten Targets notwendig. Darauf aufbauend können dann gezielte Strukturmodifikationen durchgeführt werden.

## 5. Literaturverzeichnis

---

- [1] E. Hempelmann, I. Tesarowicz, B. J. Oleksyn, *Pharm. Unserer Zeit*, **2009**, 38, 500-507.
- [2] N. Singh, M. M. Shukla, G. Chand, P. K. Bharti, M. P. Singh, M. K. Shukla, R. K. Mehra, R. K. Sharma, A.P. Dash, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2011**, 2.
- [3] J. Oliveira-Ferreira, M. VG. Lacerdas, P. Brasil, J. LB. Ladislau, P. L. Tauil, C. T. Daniel-Ribeiro, *Malar. J.* **2010**, 9, 115.
- [4] S. Zakeri, Q. Kakar, F. Ghasemi, A. Raeisi, W. Butt, N. Safi, M. Afsharpad, M. S. Memon, S. Gholizadeh, M. Salehi, H. Atta, G. Zamani, N. D. Djadid, *Indian. J. Med. Res.* **2010**, 132, 31-35.
- [5] S. S. Zhou, F. Huang, J. J. Wang, S. S. Zhang, Y. P. Su, L. H. Tang, *Malar. J.* **2010**, 9, 337.
- [6] World Health Organisation, *World Malaria Report*, **2010**.
- [7] M. Desai, F. O ter Kuile, F. Nosten, R. McGready, K. Asamo, B. Brabin, R. D. Newman, *Lancet. Infect. Dis.* **2007**, 7, 93-104.
- [8] B. Greenwood, T. Mutabingwa, *Nature*, **2002**, 415, 670-672.
- [9] A. Teklehaimanot, P. Mejia, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2008**, 1136, 32-37.
- [10] J. Sachs, P. Malaney, *Nature*, **2002**, 415, 680-685.
- [11] [http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global\\_Malaria\\_2010.png](http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Malaria_2010.png) (10.07.2011)
- [12] RKI, *Epidemiologisches Bulletin*, **2010**, 38.
- [13] S. K. Sharma, P. K. Tyagi, K. Padhan, A. K Upadhyay, M. A. Haque, N. Nanda, H. Joshi, S. Biswas, T. Adak, B. S. Das, V. S. Chauhan, C. E. Chitnis, S. K. Subbarao, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2006**, 100, 917-925.
- [14] C. A. Guerra, S. I. Hay, L. S. Lucioparedes, P. W. Gikandi, A. J. Tatem, A. M. Noor, R. W. Snow, *Malar. J.* **2007**, 6, 17.
- [15] I. Mueller, P. A. Zimmerman, J. C. Reeder, *Trends. Parasitol.* **2007**, 23, 278-283.
- [16] N. J. White, *Clin. Infect. Dis.* **2008**, 46, 172-173.
- [17] M. Schlitzer, *Pharm. Unser Zeit*, **2009**, 38, 528-530.
- [18] [http://dpdx.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Malaria\\_il.htm](http://dpdx.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Malaria_il.htm) (22.09.11)
- [19] R. Tuteja, *FEBS*, **2007**, 274, 4670-4679.
- [20] A. Sturm, R. Amino, C. van de Sand, T. Regen, S. Retzlaff, A. Rennenberg, A. Krueger, J. M. Pollok, R. Menard, V. T. Heussler, *Science*, **2006**, 313, 1287-1290.
- [21] C. J Hemmer, S. Frimmel, R. Kinzelbach, L. Gürtler, E. C. Reisinger, *Dtsch. Med. Wochenschr.* **2007**, 231, 2583-2589.
- [22] A. Stich, *Pharm. Unserer Zeit*, **2009**, 6, 508-511.
- [23] D. Kwiatrowski, M. Nowak, *Proc. Nail. Acad. Sci. USA*, **1991**, 88, 5111-5113.
- [24] L. H. Miller, D. I. Baruch, K. Marsh, O. K. Doumbo, *Nature*, **2002**, 415, 673-679.
- [25] I. Mueller, M. R. Galinski, J. K. Baird, J. M. Carlton, D. K. Kochar, P. L. Alonso, H. A. del Portillo, *Lancet Infect. Dis.* **2009**, 9, 555-66.
- [26] W. E. Collins, G. M. Jeffery, *Clin. Microbiol. Rev.* **2005**, 18, 570-581.

- 
- [27] D. H. Shin, K. S. Kim, Y. J. Kim, S. H. Lee, S. J. Kim, C. K. Cho, J. H. Shin, D.W. Ryang, *Korean J. Infect. Dis.* **1999**, *31*, 176-179.
  - [28] A. Sharma, U. Khanduri, *J. Vector Borne. Dis.* **2009**, *46*, 141-144.
  - [29] J. K. Baird, *Trends Parasitol.* **2007**, *23*, 533-539.
  - [30] M-D. Oh, H. Shin, D. Shin, U. Kim, S. Lee, N. Kim, M-H. Choi, J-Y. Chai, K. Choe, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2001**, *65*, 143-146.
  - [31] W. E. Collins, G. M. Jeffery, *Clin. Microbiol. Rev.* **2007**, *20*, 579-592.
  - [32] J. A. Rowe, A. Claessens, R. A. Corrigan, M. Arman, *Expert Rev. Mol. Med.* **2009**, *11*, e16.
  - [33] A. G. Maier, B. M. Cooke, A. F. Cowman, L. Tilley, *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, *7*, 341-354.
  - [34] J. A. Rowe, J. M. Moulds, C. I. Newbold, L. H. Miller, *Nature*, **1997**, *38*, 292-295.
  - [35] A. M. Dondorp, C. Ince, P. Charunwatthana, J. Hanson, A. van Kuijen, M. A. Faiz, M. R. Rahman, M. Hasan, E. Bin Yunus, A. Ghose, R. Ruangveerayut, D. Limmathurotsakul, K. Mathura, N. J. White, N. P. J. Day, *JID*, **2008**, *197*, 79-84.
  - [36] M. Ho, N. J. White, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **1999**, *276*, C1231-C1242.
  - [37] D. J. Weatherall, S. Abdalla, *British Medical Bulletin*, **1982**, *38*, 147-151.
  - [38] C. Menendez, A. F. Fleming, P. L. Alonso, *Parasitol. Today*, **2000**, *16*, 469-476.
  - [39] A. Stich, M. Altenkämper, M. Schlitzer, *DAZ*, **2008**, 3266-3275.
  - [40] C. Wongsrichanalai, M. J. Barcus, S. Muth, A. Sutamihardja, W. H. Wernsdorfer, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, *77* (Suppl.6), 119-127.
  - [41] D. Eichenlaub, S. Eichenlaub, *Internist*, **2002**, *44*, 337-348.
  - [42] <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=33154> (22.08.11).
  - [43] J. Iqbal, N. Khalid, P. R. Hira, *J. Clin. Microbiol.* **2002**, *40*, 4675-4678.
  - [44] T. Jelinek, M. P. Grobusch, S. Schwenke, S. Steidl, F. von Sonnenburg, H. D. Nothdurft, E. Klein, T. Löscher, *J. Clin. Microbiol.* **1999**, *37*, 721-723.
  - [45] S. P. Johnston, N. J. Pieniazek, M. V. Xayavong, S. B. Slemenda, P. P. Wilkins, A. J. da Silva, *J. Clin. Microbiol.* **2006**, *44*, 1087-1089.
  - [46] T. Hänscheid, M. P. Grobusch, *Trends Parasitol.* **2002**, 395-398.
  - [47] T. Hänscheid, *Clin. Lab. Haem.* **1999**, *21*, 235-245.
  - [48] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **2008**.
  - [49] M. Schlitzer, *PZ*. **2010**, *12*, 16-23.
  - [50] A. Stich, M. Schlitzer, *Chemother. J.* **2008**, *17*, 37-56.
  - [51] M. Schlitzer, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, *341*, 149-163.
  - [52] L. J. Bruce-Chwatt, *Br. Med. J.* **1988**, *296*, 1486-1487.
  - [53] T. S. Kaufman, E. A. Rúveda, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 876-907.
  - [54] A. Winger, *Angew. Chemie*, **1949**, *61*, 49-56.
  - [55] M. Wainwright, L. Amaral, *Trop. Med. Int. Health*, **2005**, *6*, 501-511.
  - [56] M. Jensen, H. Mehlhorn, *Parasitol Res.* **2009**, *105*, 609-627.
  - [57] D. J. Sullivan, *Int. J. of Parasitol.* **2002**, *32*, 1645-1653.
  - [58] J. Liu, E. S. Istvan, I. Y. Gluzman, J. Gross, J. Goldberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, *103*, 8840-8845.
  - [59] V. L. Lew, T. Tiffert, H. Ginsburg, *Blood*, **2003**, *101*, 4189-4194.
-



- 
- [60] Y. Kuhn, P. Rohrbach, M. Lanzer, *Cell. Microbiol.* **2007**, 9, 1004-1013.
  - [61] M. P. O'Neill, P. G. Bray, S. R. Hawley, S. A. Ward, B. K. Park, *Pharmacol. Ther.* **1998**, 77, 29-58.
  - [62] M. Schlitzer, *Pharm. Unserer Zeit*, **2009**, 38, 512-520.
  - [63] V.V. Kouznetsov, A. Gómez-Barrio. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3091-3113.
  - [64] S. Kumar, M. Guha, V. Choubey, P. Maity, U. Bandyopadhyay, *Life Sci.* **2007**, 80, 813-828.
  - [65] C. D. Fitsch, *Life Sci.* **2004**, 74, 1957-1972.
  - [66] P. G. Bray, R. E. Martin, L. Tilley, S. A. Ward, S. A. Ward, K. Kirk, D. A. Fidock, *Mol. Microbiol.* **2005**, 56, 323-333.
  - [67] D. J. Johnson, D. A. Fidock, M. Mungthin, V. Laksmanan, A. B. S. Sidhu, P. G. Bray, S. A. Wardl, *Mol. Cell*, **2004**, 15, 867-877.
  - [68] S. G. Valderramos, D. A. Fidock, *Trends Pharmacol. Sci.* **2006**, 27, 594-601.
  - [69] T. E. Wellems, *Nat. Med.* **2004**, 10, 1169-1171.
  - [70] A. O. Talisuna, P. Bloland, U. D'Alessandro, *Clin. Microbiol. Rev.* **2004**, 17, 235-254.
  - [71] P. Olliaro, C. Nevill, J. LeBras, P. Ringwald, P. Mussano, P. Garner, P. Brasseur, *Lancet*, **1996**, 348, 1196-1201.
  - [72] B. Pradines, A. Tall, D. Parzy, A. Spiegel, T. Fusai, R. Hienne, J. F. Trape, J. C. Doury, *JAC*, **1998**, 42, 333-339.
  - [73] S. B. Sirima, A. Gansané, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2007**, 16, 1079-1085.
  - [74] S. Delarue-Cochin, E. Paunescu, L. Maes, E. Mouray, C. Sergheraert, P. Grellier, P. Melnyk, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 252-260.
  - [75] K. A. Neftel, W. Woodtly, M. Schmidt, P. G. Frick, J. Fehr, *Br. Med. J.* **1986**, 292, 721-723.
  - [76] J. Zwang, P. Olliaro, H. Barennes, M. Bonnet, P. Brasseur, H. Bukirwa, S. Cohuet, U. D'Alessandro, A. Djimdé, C. Karema, J.-P. Guthmann, S. Hamour, J.-L. Ndiaye, A. Martensson, C. Rwagacondo, I. Sagara, Albert Same-Ekobo, S. B Sirima, I. van den Broek, A. Yeka, W. R. J Taylor, G. Dorsey, M. Randrianarivelosia, *Malar. J.* **2008**, 8, 1-18.
  - [77] M. Schlitzer, *Chem. Med. Chem.* **2007**, 2, 944-986.
  - [78] J. Hwang, E. Bitarakwate, M. Pai, A. Reingold, P. J. Rosenthal, G. Dorsey, *Trop. Med. Int. Health*, **2006**, 11, 789-799.
  - [79] N. Vale, R. Moreira, P. Gomes, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 937-953.
  - [80] D. R. Hill, J. K. Baird, M. E. Parise, L. S. Lewis, E. T. Ryan, A. J. Magill, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2006**, 75, 402-415.
  - [81] E. Beutler, S. Duparc, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, 77, 779-789.
  - [82] T. N. C. Wells, J. N. Burrows, J. K. Baird, *Trends Parasitol.* **2010**, 26, 3.
  - [83] B. Pradines, P. Hovette, T. Fusai, H. Le'onard Atanda, E. Baret, P. Cheval, J. Mosnier, A. Callec, J. Cren, R. Amalvict, J. P. Gardair, C. Rogier, *J. Clin. Microbiol.* **2006**, 44, 2404-2408.
  - [84] WHO, Report on global monitoring, **2005**, 1996-2004, Geneva, Zwitterland.
  - [85] J. K. Baird, *N. Engl. J. Med.* **2005**, 352, 1565-1577.
  - [86] G. Pasvol, *Infect. Dis. Clin. North Am.* **2005**, 19, 211-240.
  - [87] H. Reyburn, G. Mtove, I. Hendriksen, L. von Seidlein, *BMJ*, **2009**, 339, 248-249.
-

- 
- [88] T. E. Taylor, M. E. Molyneux, J. J. Wirima, K. A. Fletcher, K. Morris, *N. Engl. J. Med.* **1988**, *319*, 1040-1047.
  - [89] N. J. White, *Lancet. Infect. Dis.* **2007**, *7*, 549-558.
  - [90] E. C. Jong, H. D. Nothdurft, *J. Travel. Med.* **2001**, *8*, 48-56.
  - [91] M. Adjuik, P. Agnamey, A. Babiker, S. Borrmann, P. Brasseur, M. Cisse, F. Cobelens, S. Diallo, J. F. Faucher, P. Garner, S. Gikunda, P. G. Kremsner, S. Krishna, B. Lell, M. Loolpapit, P-B. Matsiegui, M. A. Missinou, J. Mwanza, F. Ntoumi, P. Olliaro, P. Osimbo, P. Rezbach, E. Some, W. R. J. Taylor, *Lancet*, **2002**, *359*, 1365-72.
  - [92] P. Schlagenhauf, M. Adamcova, L. Regep, M. T. Schaerer, H-G. Rhein, *Malar. J.* **2010**, *9*, 1-15.
  - [93] P. Schlagenhauf, *J. Travel. Med.* **1999**, *6*, 122-133.
  - [94] P. Ringwald, E. C. M. Eboumbou, J. Bickii, L. K. Basco, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1525-1927.
  - [95] H. M. Bryson, K.L. Goa, *Drugs*, **1992**, *43*, 236-258.
  - [96] J-E. Touze, P.Heino, L. Fourcade, J-C. Deharo, G. Thomas, S. Bohan, P. Paule, P. Riviere, E. Kouassi, A. Buguet, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2002**, *67*, 54-60.
  - [97] O. Bouchaud, P. Imbert, J. E. Touze, A. N. Doodoo, M. Danis, F. Legros. *Malar. J.* **2009**, *8*, 289.
  - [98] L. K. Basko, J. Bickii, P. Ringwald, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 2347-2351.
  - [99] F. Ezzet, M. van Vugt, F. Nosten, S. Looareesuwan, N. J. White, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 697-70.
  - [100] E. A. Ashley, K. Stepniewska, N. Lindegardh, A. Annerberg, A. Kham, A. Brockman, P. Singhasivanon, N. J. White, F. Nosten, *Trop. Med. Int. Health*, **2007**, *12*, 195-200.
  - [101] M. H. Alin, A. Björkman, W. H. Wernsdorfer, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1999**, *61*, 439-445.
  - [102] S. Abdulla, I. Sagara, *Malar. J.* **2009**, *8*, S7.
  - [103] G. Lefevre, A. C. Marrast, H. Grueninger, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2011**, *1222*, 19-29.
  - [104] G. A. Balint, *Pharmacology & Therapeutics*, **2001**, *90*, 261-265.
  - [105] R. K. Haynes, S. C. Vonwiller, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 73-79.
  - [106] C. J. Woodrow, R. K. Haynes, S. Krishna, *Postgrad. Med. J.* **2005**, *81*, 71-78.
  - [107] G. H. Posner, P. M. O'Neill, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 397-404.
  - [108] R. K. Haynes, B. Fugmann, J. Stetter, K. Rieckmann, H-D. Heilmann, H-W. Chan, M-K. Cheung, W.-L. Lam, H-N. Wong, S. L. Croft, L. Vivas, L. Rattray, L. Stewart, W. Peters, B. L. Robinson, M. D. Edstein, B. Kotecka, D. E. Kyle, B. Beckermann, M. Gerisch, M. Radtke, G. Schmuck, W. Steinke, U. Wollborn, K. Schmeer, A. Römer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2136-2142.
  - [109] N. Kumar, H. Zheng, *Parasitol Res.* **1990**, *76*, 214-218.
  - [110] G. Targett, C. Drakeley, M. Jawara, L. von Seidlein, R. Coleman, J. Deen, M. Pinder, T. Doherty, C. Sutherland, G. Walraven, P. Milligan, *JID*, **2001**, *183*, 1254-1259.
  - [111] R. K. Haynes, S. Krishna. *Microbes Infect*, **2004**, *6*, 1339-1346.
  - [112] S. R. Meshnick. *Int. J. Parasitol*, **2002**, *32*, 1655-1660.
  - [113] P. M. O'Neill, G. H. Posner, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2945-2964.
  - [114] X. C. Ding, H-P. Beck, G. Raso, *Trends in Parasitol.* **2011**, *27*, 73-81.
-

- 
- [115] J. Golenser, J. H. Waknine, M. Krugliak, N. H. Hunt, G. E. Grau, *Int. J. Parasitol.* **2006**, *36*, 1427-41.
  - [116] J. Wang, L. Huang, J. Li, Q. Fan, Y. Long, Y. Li, B. Zhou, *Plos One*, **2010**, *5*, e9582.
  - [117] R. L. Clark, T. E. White, S. A. Clode, I. Gaunt, P. Winstanley, S. A. Ward, *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* **2004**, *71*, 380-394.
  - [118] S. Toovey, *Toxicol. Lett.* **2006**, *166*, 95-104.
  - [119] S. A. Ward, E. J. P. Sevene, I. M. Hastings, F. Nosten, R. McGready, *Lancet Infect. Dis.* **2007**, *7*, 136-144.
  - [120] A E. Mercer, I. M. Copple, J. L. Maggs, P. M. O'Neill, B. K. Park. *J. of Biolog.Chem.* **2011**, *286*, 987-996.
  - [121] R. D. Newman, M. E. Parise, I. Slutsker, B. Nahlen, *Trop. Med. Int. Health*, **2003**, *8*, 488-506.
  - [122] A. Nzila, *JAC*, **2006**, *57*, 1043-1054.
  - [123] J. E. Hyde, *Acta Trop.* **2005**, *94*, 191-206.
  - [124] A. Nzila, *Drug Discov. Today*, **2006**, *11*, 939-944.
  - [125] O. G. Patel, E. K. Mberu, A. M. Nzila I. G. Macreadie. *Trends Parasitol.* **2004**, *20*, 1-3.
  - [126] M. D. Parenti, S. Pacchioni, A-M. Ferrari, G. Rastelli. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4258-4267.
  - [127] G. Rastelli, W. Sirawaraporn, P. Sompornpisut, T. Vilaivan, S. Kamchonwongpaisan, R. Quarrell, G. Lowe, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1117-1128.
  - [128] J. Le Bras, R. Durand, *Fundam Clin. Pharmacol.* **2003**, *17*, 147-153.
  - [129] H. Bukirwa, P. Garner, J. Critchey, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2004**, *18*, CD004387.
  - [130] J. E. Hyde, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2008**, *102*, 301-303.
  - [131] L. Luzzatto, *Lancet*, **2010**, *376*, 739-741.
  - [132] J. Curtis, C. A. Maxwell, F. H. M. Msuya, S. Mkongewa, A. Allouche, D. C. Warhurst, *J. Infect. Dis.* **2002**, *186*, 1861-1864.
  - [133] T. Lang, B. Greenwood, *Lancet Infect Dis.* **2003**, *3*, 8-162.
  - [134] Update on GSK's malaria treatments: Dacart and Lapdap.  
[http://www.gsk.com/media/pressreleases/2008/2008\\_pressrelease\\_0014.htm](http://www.gsk.com/media/pressreleases/2008/2008_pressrelease_0014.htm)  
(24.06.2011).
  - [135] I. K. Srivastava, A. B. Vaidya, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1334-1339.
  - [136] V. Barton, N. Fisher, G. A. Biagini, S. A. Wart, P. M. O'Neill, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 440-446.
  - [137] A. L. Baggish, D. R. Hill, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 1163-1173.
  - [138] R. Khositnithikul, P. Tanariya, M. Mungthin, *Malar. J.* **2008**, *7*, 23.
  - [139] S. Looareesuwan, J. D. Chulay, C. J. Canfield, D. B. A. Hutchinson, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1999**, *60*, 533-541.
  - [140] M. Korsinczky, N. Chen, B. Kotecka, A. Saul, K. Rieckmann, Q. Cheng, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 2100-2108.
  - [141] H. J. Painter, J. M. Morrissey, M. W. Mather, A. B. Vaidya, *Nature*, **2007**, *446*, 88-91.
  - [142] C. J. Sutherland, M. Laundy, N. Price, M. Burke, Q. L. Fivelman, G. Pasvol, J. L. Klein, P. L. Chiodini, *Malar. J.* **2008**, *7*, 240.

- 
- [143] A. K. Boggild, M. E. Parise, L. S. Lewis, K.C. Kain, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, 76, 208-223.
  - [144] J. D. Chulay, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1998**, 92, 577-579.
  - [145] L. Musset, O. Bouchaud, S. Matheron, L. Massias, J. Le Bras, *J. micinf.* **2006**, 8, 2599-2604.
  - [146] A. B. Vaidya, *Curr. Drug Targets*, **2004**, 5, 11-23.
  - [147] D. H. Williamson, M. J. Gardner, P. Preiser, D. J. Moore, K. Rangachari, R. J. Wilson, *Mol. Gen. Genet.* **1994**, 234, 249-252.
  - [148] S. Köhler, C. F. Delwiche, P. W. Denny, L. G. Tilney, P. Webster, R. J. Wilson, J. D. Palmer, D. S. Roos, *Science*, **1997**, 275, 1485-1489.
  - [149] G. I. McFadden, G. G. Dooren, *Curr. Biol.* **2004**, 14, R514-R516.
  - [150] D. Barthel, M. Schlitzer, G. Pradel, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 774-777.
  - [151] M. Schlitzer, Vortrag: Der Apikoplast als Zielstruktur etablierter und neuer Wirkstoffe gegen Malaria, *Philipps Universität Marburg*, Marburg (Lahn) **2008**.
  - [152] C. D. Goodman, V. Su, G. I. McFadden, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2007**, 152, 181-191.
  - [153] E. L. Dahl, P. J. Rosenthal, *Trends Parasitol.* **2008**, 24, 279-184.
  - [154] G. Pradel, M. Schlitzer, *Curr. Mol. Med.* **2010**, 10, 335-349.
  - [155] J. Wiesner, A. Reichenberg, S. Heinrich, M. Schlitzer, H. Jomaa, *Curr. Pharm. Des.* **2008**, 14, 855-871.
  - [156] K. R. Tan, A. J. Magill, M. E. Parase, P. M. Arguin, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2011**, 84, 517-531.
  - [157] F. Schlünzen, R. Zarlvach, J. Harms, A. Boshan, A. Toclij, R. Albrecht, A. Yonath, F. Franceschi, *Nature*, **2001**, 413, 814-821.
  - [158] M. Ramharter, S. Oyakhirome, P. K. Klouwenberg, A. A. Adégnika, S. T. Agnandji, M. A. Missinou, P-B. Matsiégui, B. Mordmuüller, S. Borrmann, J. F. Kun, B. Lell, S. Krishna, W. Graninger, S. Issifou, P. G. Kremsner, *Clin. Infect. Dis.* **2005**, 40, 1777-1784.
  - [159] B. Lell, P. G. Kremsner, *Antimicrob Agents Chemother.* **2002**, 46, 2315-2320.
  - [160] M. Nambozi, J-P. Van Geertruyden, S. Hachizovu, M. Chaponda, D. Mukwamataba, M. Mulenga, D. Ubben, U. D'Alessandro, *Malar J.* **2011**, 10, 50.
  - [161] M. Mayxay, S. Keomany, M. Khanthavong, P. Souvannasing, K. Stepniewska, T. Khomthilath, S. Keola, T. Pongvongsa, S. Phompida, D. Ubben, N. Valecha, N. J. White, P. N. Newton, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2010**, 83, 1221-1229.
  - [162] R. G. Ridley, W. Hofheinz, H. Matile, C. Jaquet, A. Dorn, R. Masciadri, S. Jolidon, W. F. Richter, A. Guenzi, M-A. Girometta, H. Urwyler, W. Huber, S. Thaithong, W. Peters, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, 40, 1846-1854.
  - [163] C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3715-3718.
  - [164] L. Delhaes, H. Abessolo, C. Biot, L. Berry, P. Delcourt, L. Maciejewski, J. Brocard, D. Camus, D. Dive, *Parasitol. Res.* **2001**, 87, 239-244.
-

- 
- [165] C. Atteke, J. M. N. Ndong, A. Aubouy, L. Maciejewski, J. Brocard, J. Lubibi, P. Deloron, *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51*, 1021-1024.
  - [166] C. Biot, D. Taramelli, I. Forfar-Bares, L. A. Maciejewski, M. Boyce, G. Nowogrocki, J. S. Brocard, N. Basilico, P. Oliaro, T. J. Egan, *Mol. Pharm.* **2005**, *2*, 185-193.
  - [167] P. M. O'Neill, *Parasitologica*, **2005**, *47* (Suppl. 1), 37.
  - [168] A. Zoungrana, B. Coulibaly, A. Sié, I. Walter-Sack, F.P. Mockenhaupt, B. Kouyaté, R.H. Schirmer, C. Klose, U. Mansmann, P. Meissner, O. Müller, *Plos One*, **2008**, *3*, e1630.
  - [169] B. G. Charles, A. K. Miller, P. E. Nasveld, M. G. Reid, I. E. Harris, M. D. Edstein, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 2709-2715.
  - [170] P. E. Nasveld, M. D. Edstein, M. Reid, L. Brennan, I. E. Harris, S. J. Kitchener, P. A. Leggat, P. Pickford, C. Kerr, C. Ohrt, W. Prescott, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 792-798.
  - [171] N. E. Englert, C. Richter, J. Wiesner, M. Hintz, H. Jomaa, H. Schwalbe. *Chembiochem.* **2011**, *12*, 468-476.
  - [172] M. R. Pereira, P. P. Henrich, A. B. Sidhu, D. Johnson, J. Hardink, J. Van Deusen, J. Lin, K. Gore, C. O'Brien, R. Chandra, D.A. Fidock. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 3115-3124.
  - [173] M. Schlitzer, *Pharm. Unser Zeit*, **2009**, *38*, 522-526.
  - [174] F. A. Fehintola, *Afr. J. Med. Med Sci.* **2010**, *39*, 63-68.
  - [175] D. Margout, S. Wein, H. Gandon, F. Gattacceca, H. J. Vial, F. M. M. Bressolle, *J. Sep. Sci.* **2009**, *32*, 1808-1815.
  - [176] O. Nicolas, D. Margout, N. Taudon, S. Wein, M. Calas, H. J. Vial, M. F. M. Bressolle, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 3631-3639.
  - [177] S. A. Charmana, S. Arbe-Barnes, I. C. Bathurst, R. Brun, M. Campbell, W. N. Charmana, F. C. K. Chiua, J. Chollet, J. C. Craft, D. J. Creeka, Y. Dong, H. Matile, M. Maurerd, J. Morizzia, T. Nguyena, P. Papastogiannidis, C. Scheurer, D. M. Shackelford, K. Sriraghavan, L. Stingelina, Y. Tang, H. Urwyler, X. Wang, K. L. White, S. Wittlind, L. Zhou, J. L. Vennerstrom, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, *108*, 4400-4405.
  - [178] A. Gautam, T. Ahmed, P. Sharma, B. Varshney, M. Kothari, N. Saha, A. R. Joerg J. Moehrle J. K. Paliwal, *J. Clin. Pharmacol.* **2010**,
  - [179] <http://www.cdriindia.org/parasitic2.htm>. (17.07.11)
  - [180] M. Rottmann, C. McNamara, B. K. S. Yeung, M. C. S. Lee, B. Zou, B. Russell, P. Seitz, D. M. Plouffe, N. V. Dharia, J. Tan, S. B. Cohen, K. R. Spencer, G. E. González-Páez, S. B. Lakshminarayana, A. Goh, R. Suwanarusk, T. Jegla, E. K. Schmitt, H-P. Beck, R. Brun, F. Nosten, L. Renia, V. Dartois, T. H. Keller, D. A. Fidock, E. A. Winzeler, T. T. Diagana, *Science*, **2010**, *329*, 1175-1180.
  - [181] A. M. Leitgeb, K. Blomqvist, F. Cho-Ngwa, M. Samje, P. Nde, V. Titanji V, M. Wahlgren, *Am. J Trop. Med. Hyg.* **2011**, *84*, 390-396.
  - [182] M. K. Altenkämper, *Dissertation*, Marburg, **2008**.
  - [183] D. P. Iwaniuk, E. D. Whetmore, N. Rosa, K. Ekoue-Kovi, J. Alumasa, A. C. de Dios, P. D. Roepe, C. Wolf, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6560-6566.
-

- [184] M. Altenkämper, B. Bechem, J. Perruchon, S. Heinrich, A. Mädel, R. Ortmann, H-M. Dahse, E. Freunscht, Y. Wang, J. Rath, A. Stich, M. Hitzler, P. Chiba, M. Lanzer, M. Schlitzer, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7690-7697.
- [185] H. Adamski, L. Benkaflate, Y. Delval, I. Ollivier, S. Le Jean, G. Toubel, I. Le Hir-Garreau and J. Chevrant-Breton, *Contact Dermatitis*, **1998**, *38*, 171-173.
- [186] D. Leroy, A. Domp martin, C. Szczurko, M. Michel, S. Louvet, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **1997**, *13*, 93-97.
- [187] S. Ophaswongse, H. Maibach, *Contact Dermatitis*, **1993**, *29*, 57-64.
- [188] G. Serrano, J. M. Fortea, J. M. Latasa, F. Millan, C. Janes, F. Bosca, M. A. Miranda, *J. Am. Acad. Dermatol.* **1992**, *27*, 204-208.
- [189] F. Bosca, M. A. Miranda, *J. Photochem Photobiol B*, **1998**, *43*, 1-26.
- [190] G. Dormán, G. D. Prestwich, *Biochemistry*, **1994**, *33*, 5661-5673.
- [191] F. Bosca, G. Carganico, J. V. Castell, M. J. Gómez-Lechón, D. Hernadez, D. Mauleón, L. A. Martínez, M. A. Miranda, *J. Photochem. Photobiol.* **1995**, *31*, 133-138.
- [192] L. L. Costanzo, G. De Guidi, G. Condorelli, A. Cambria, M. Fama, *Photochem. Photobiol.* **1989**, *50*, 359-365.
- [193] C. F. Chignell R. H. Sik, *Photochem. Photobiol. B*. **1995**, *62*, 205-207.
- [194] V. T. G. Chuang, A. Kuniyasu, H. Nakayama, Y. Matsushita, S. Hirono M. Otagiri, *Biochem. Biophys. M.* **1999**, *1434*, 18-30.
- [195] J. Moser, Z. Sarabia, H. Minter, W. W. Lovell, G. M. J. Beijersbergen van Henegouwen, *Photochem. Photobiol. B*. **2000**, *58*, 37-45.
- [196] M. C. Marguery, N. Chouini-Lalanne, J. C. Ader N. Paillous, *Photochem. Photobiol.* **1998**, *68*, 679-684.
- [197] V. Lhiaubet, N. Paillous and N. Chouini-Lalanne, *Photochem. Photobiol.* **2001**, *74*, 670-678.
- [198] P. Sykes, *Reaktionsmechanismen in der Organischen Chemie*, 9. überarbeitete Auflage, VCH, Weinheim, **1988**.
- [199] L. P. Hamett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, *59*, 96-103.
- [200] L. M. Salonen, M. Ellermann F. Diederich, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4908-4944.
- [201] C. D. Siebert, *Chem. Unserer Zeit*, **2004**, *38*, 320-324.
- [202] <http://www.wiredchemist.com/chemistry/data/hammett-sigma-constants> (20.08.11).

## 6. Experimenteller Teil

### 6.1 Verwendete Geräte und Methoden

Alle verwendeten **Chemikalien** wurden, wenn nicht näher beschrieben, von den Firmen *ABCR*, *Acros*, *Aldrich*, *Fluorochem* oder *Matrix Scientific* bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet.

Es wurden handelsübliche **Lösungsmittel** verwendet, die bei technischer Qualität vor Gebrauch destilliert oder in *p.a.* Qualität direkt eingesetzt wurden. Für Reaktionen mit hydrolyseempfindlichen Substanzen wurden die verwendeten Lösungsmittel nach Standardverfahren gereinigt, unter Schutzgas getrocknet und aufbewahrt bzw. frisch destilliert eingesetzt.<sup>[1,2]</sup>

Für **Reaktionen unter Inertgasbedingungen** wurden die Reaktionsgefäße im FV ausgeheizt und anschließend mit Argon, welches in handelsüblicher Qualität ohne weitere Behandlung verwendet wurde, geflutet. Die Zugabe von luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Flüssigkeiten und Reagenzien in das Reaktionsgefäß erfolgte mittels Spritzen über Septen und im Argongegenstrom.

**Ausbeuteangaben** beziehen sich auf die säulenchromatographisch gereinigten und/oder umkristallisierten Produkte.

Zur **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden DC-Fertigfolien Alugram SIL G/UV 254 der Firma *Macherey-Nagel*, Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firmen *Merck* bzw. *Fluka* verwendet. Die Signaldetektion erfolgte über Fluoreszenzlöschung bei  $\lambda = 254$  nm und/oder durch Anfärben mit einer Lösung von 1.50 g KMnO<sub>4</sub> und 5.00 g NaHCO<sub>3</sub> in 400 mL dest. Wasser sowie anschließendem Erwärmen.

**Säulenchromatographie (SC):** Bei der säulenchromatographischen Reinigung der Rohprodukte kam Kieselgel 60 mit Korngröße 0.040-0.063 mm der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase zum Einsatz. Es wurden Glassäulen mit 3-6 cm Außendurchmesser bei einer Füllhöhe von 20-50 cm verwendet. Bei den angegebenen Lösungsmittelmischungsverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile. Die verwendeten Lösungsmittel (Pentan, Isohexan, Et<sub>2</sub>O, EtOAc, DCM, MTBE) wurden vor Gebrauch destilliert bzw. in *p.a.* Qualität (Aceton, MeOH, DCM) verwendet.

**Schmelzpunkte (Smp.)** wurden mit einer *MEL-TEMP-II*-Schmelzpunktapparatur gemessen und sind nicht korrigiert.

**NMR-Spektren** wurden mit den Geräten *Jeol* Lambda 500 delta, *Jeol* Eclipse Plus ( $\nu = 500.1$  MHz für  $^1\text{H}$  bzw.  $\nu = 125.8$  MHz für  $^{13}\text{C}$ ), *Jeol* JNM-GX-400 ( $\nu = 400.0$  MHz für  $^1\text{H}$  bzw.  $\nu = 100.6$  MHz für  $^{13}\text{C}$ ) und *Bruker* AMX 300 ( $\nu = 300.1$  MHz für  $^1\text{H}$  bzw.  $\nu = 75.5$  MHz für  $^{13}\text{C}$ ) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan (= 0 ppm) angegeben. Zur Kalibrierung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren dienen die Restprotonen und Lösungsmittelsignale der entsprechenden deuterierten Lösungsmittel. Die Lösungsmittelsignale wurden auf die in der Literatur angegebenen Werte kalibriert.<sup>[3]</sup>

Lösungsmittel	$\text{CDCl}_3$	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$
$\delta$ [ppm] $^1\text{H}$	7.26	2.05	2.50
$\delta$ [ppm] $^{13}\text{C}$	77.16	29.84 und 206.26	39.52

Zur Charakterisierung der Multiplizitäten der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: br = breites Signal, s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett.

Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Spektrenbearbeitung erfolgte mit dem Programm *Delta NMR Processing and Control Software*<sup>[4]</sup> und MestReC.<sup>[5]</sup>

**Massenspektren (MS)** wurden als Elektronenstoß-Ionisationsspektren (EI-MS-Spektren) auf einem Varian MAT CH7a bei einer Anregungsenergie von 70 eV gemessen. Die detektierten Ionenmassen sind als Masse/Ladungs-Verhältnis ( $m/z$ ) in  $u$  angegeben. Die Angabe der Signalintensitäten erfolgt in Prozent bezogen auf das intensivste Signal. Die angegebenen Werte sind auf die erste Stelle gerundet.

Zur Aufnahme von Elektrospray-Ionisationsspektren (ESI-MS-Spektren) wurde ein doppel-fokussierendes Sektorfeld-Massenspektrometer des Typs *Micromass* VG-AutoSpec verwendet. Falls vorhanden wurde jeweils das Molekülion  $[\text{M}]^+$ , das Molekülion mit angelagertem H-Atom  $[\text{M}+\text{H}]^+$  oder das Molekülion mit angelagerten Alkalimetall-Atomen (Natrium oder Kalium)  $[\text{M}+\text{Na/K}]^+$ , sowie die Bruchstücke ( $m/z = \text{Masse/Ladungsverhältnis}$ ) mit der höchsten relativen Intensität angegeben. Die gemessenen Werte sind auf die erste Stelle gerundet.

**Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS)** wurden bei der Elektronenstoß-Ionisation (HRMS-EI-Spektren) mit einem JMS-GCmate II und einer Anregungsenergie von 70 eV durchgeführt. Für die Aufnahme von hochaufgelösten Massenspektren mittels Elektrospray-Ionisation wurde das Gerät AutoSpec der Firma *Micromass* (BJ 1996) verwendet. Die erhaltenen Messdaten wurde mit der Software *Open VMS* (Version 7.0) ausgewertet. Die detektierten Ionenmassen sind zusammen mit der Summenformel und der berechneten Ionenmasse auf vier Nachkommastellen gerundet aufgeführt.



**Infrarotspektren** wurden an einem ATR-FT-IR-Spektrometer des Modells „Alpha-P“ der Firma Bruker aufgenommen. Die Verbindungen wurden als Reinsubstanzen vermessen. Die Lage der charakteristischen Banden wurde in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben und ist gekennzeichnet mit:

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
s	stark
m	mittel
w	schwach

## 6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Die Synthesen der im Rahmen dieser Doktorarbeit behandelten Verbindungen wurden nach den im Folgenden genannten allgemeinen Arbeitsvorschriften (AAV) durchgeführt. Die eingesetzten Stoffmengenäquivalente der verwendeten Reagenzien variierten je nach Versuch geringfügig, die genauen Mengenangaben sowie eventuelle Abweichungen von den Vorschriften werden an entsprechender Stelle genannt.

### **AAV 1: Nukleophile Substitution des Halogens von 2-Chlor- und 2-Brom-2-phenyl-carbonsäurederivaten durch sekundäre Amine**<sup>[6]</sup>

Das jeweilige  $\alpha$ -Halogen(phenyl)essigsäure-Derivat (1.0 eq) wurde in Acetonitril (50 mL) gelöst bzw. suspendiert. Eine Lösung des sekundären Amins (3.0 eq) und Triethylamin (2.0 eq) in Acetonitril wurde hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde anschließend 24-48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes auf RT wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels SC gereinigt.

### **AAV 2: Abspaltung von Boc-Schutzgruppen**<sup>[7]</sup>

Die Boc-geschützte Verbindung wurde in einer 4 N HCl/Dioxan-Lsg. 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 1 N NaOH-Lösung ein pH-Wert von 8 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei RT durch dosiertes Anlegen von Unterdruck in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage abdestilliert. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation oder mittels SC gereinigt.

### **AAV 3: Radikalische Bromierung in $\alpha$ -Position**<sup>[8]</sup>

Zu einer Suspension eines Arylessigsäure-Derivats (1.0 eq) in CCl<sub>4</sub> (50 mL) wurde N-Bromsuccinimid (1.2 eq) und Dibenzoylperoxid (0.1 eq) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt und danach auf RT abgekühlt. Das ausgefallene N-Bromsuccinimid wurde abfiltriert und CCl<sub>4</sub> am RV entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel.

### **AAV 4: Aktivierung von Carbonsäuren als Säurechloride und deren Umsetzung mit primären aromatischen Aminen**

Die Aktivierung der jeweiligen Carbonsäure erfolgte unter Inertgasbedingungen. Die entsprechende Carbonsäure (1.0 eq) wurde in abs. DCM (50 mL) gelöst bzw. suspendiert. Nach Zugabe von Oxalylchlorid (0.2 mL pro mmol Carbonsäure) und einigen Tropfen DMF wurde die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und das überschüssige Oxalylchlorid bei RT durch dosiertes Anlegen von Unterdruck in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage abdestilliert. Das erhaltene Säurechlorid wurde unverzüglich weiter umgesetzt.

Das primäre Amin (1.0 eq) wurde in heißem Toluol (50 mL) gelöst und mit Triethylamin (1.0 eq) versetzt. Eine Suspension des zuvor hergestellten Säurechlorids (1.0 eq) in Toluol wurde hinzugegeben und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes auf RT wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels SC gereinigt.

**AAV 5: Synthese von 2-Aminobenzamidderivaten ausgehend von Anhydriden der Isato-säure<sup>[9]</sup>**

Die Darstellung von 2-Aminobenzamidderivaten erfolgte unter Inertgasbedingungen. Isato-säureanhydrid (1.0 eq) wurde in abs. EtOH (50 mL) gelöst bzw. suspendiert. Das entsprechende primäre Amin (4.0 eq) wurde portionsweise hinzugegeben und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde der gesamte Reaktionsansatz in dest. H<sub>2</sub>O gegossen und der ausgefallene Niederschlag aus EtOH umkristallisiert.

**AAV 6: Umsetzung von (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid mit primären aromatischen Aminen**

Das primäre aromatische Amin wurde in heißem Toluol (50 mL) gelöst bzw. suspendiert und Triethylamin (1.1 eq) hinzugefügt. Anschließend wurde (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (1.0 eq) langsam hinzugegeben und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte entweder nach Variante a oder b oder c.

**a)** Das Rohprodukt wurde mittels SC mit einem geeignetem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gereinigt.

**b)** Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, in DCM gelöst und mit einer 1 M HCl-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im FV getrocknet.

**c)** Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, in DCM gelöst und mit einer 0.5 M HCl-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im FV getrocknet.

**AAV 7: Reduktion von Nitrogruppen zur Aminofunktion mit Zinn(II)-chlorid-Dihydrat<sup>[10]</sup>**

Eine Lösung der Nitroverbindung (1.0 eq) in EtOAc oder EtOH (50 mL) wurde mit Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (5.0 eq oder 1.125 g pro mmol Nitroverbindung) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ein pH-Wert von 7-8 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt war für die weitere Umsetzung rein genug oder wurde mittels SC gereinigt.

**AAV 8: Reduktion von Nitrilen zur Aminofunktion mit LiAlH<sub>4</sub>**<sup>[11]</sup>

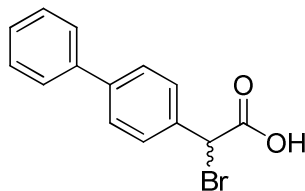
LiAlH<sub>4</sub> (2.0 eq) wurde unter Inertgasbedingungen in abs. Et<sub>2</sub>O (200 mL) suspendiert, dabei wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt. Das entsprechende Nitril (1.0 eq) wurde in abs. Et<sub>2</sub>O (50 mL) suspendiert, langsam dem Ansatz zugetropft und anschließend 20 h bei RT gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von dest. H<sub>2</sub>O wurde die Reaktion beendet, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

**AAV 9: N-Alkylierung von sekundären Aminen**<sup>[12]</sup>

Zu einer Suspension aus K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 eq) und dem sekundärem Alkylamin (1.0 eq) in DMF (100 mL) wurde NaI (0.1 eq) und das entsprechende Halogenalkan (1.0 eq) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt und auf RT abgekühlt. Dest. H<sub>2</sub>O wurde hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

### 6.3 Darstellung von 2-Aryl-2-bromessigsäuren

#### (R,S)-2-(Biphenyl-4-yl)-2-bromessigsäure {Schl-21065} (79)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 3 aus Biphenyl-4-yl-essigsäure (3.82 g, 18.0 mmol), *N*-Bromsuccinimid (3.20 g, 18.0 mmol) und Dibenzoylperoxid (0.04 g, 0.18 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus DCM/Isohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 1.64 g (31% d. Th.)

$C_{14}H_{11}BrO_2$  (291.14)  
weiße Kristalle

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300.1 MHz)

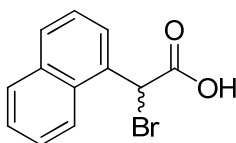
$\delta_H$  (ppm): 5.42 (s, 1H, CH), 7.35-7.47 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.57-7.66 (m, 6H, *H*-Aryl).

Die gemessenen  $^1H$ -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.<sup>[13]</sup>

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 45.9 (CH), 127.1 (2 CH-Aryl), 127.6 (2 CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.2 (2 CH-Aryl), 134.0 (C-Aryl), 140.1 (C-Aryl), 142.5 (C-Aryl), 172.7 (HO-C=O).

#### (R,S)-2-Brom-2-(naphthalen-1-yl)essigsäure {Schl-21069} (78)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 3 aus 2-(Naphthalen-1-yl)essigsäure (3.35 g, 18.0 mmol), *N*-Bromsuccinimid (3.20 g, 18.0 mmol) und Dibenzoylperoxid (0.04 g, 0.18 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus DCM umkristallisiert.

Ausbeute: 1.62 g (34% d. Th.)

$C_{12}H_9BrO_2$  (265.10)  
gelbe Kristalle

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300.1 MHz)

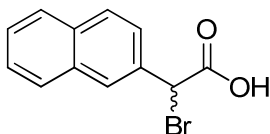
$\delta_H$  (ppm): 6.20 (s, 1H, CH), 7.46-7.65 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.84-7.93 (m, 3H, *H*-Aryl), 8.12 (d, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz, *H*-Aryl).

Die gemessenen  $^1H$ -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.<sup>[11]</sup>

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 44.4 (CH), 122.9 (CH-Aryl), 125.4 (CH-Aryl), 126.3 (CH-Aryl), 127.1 (CH-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 129.1 (CH-Aryl), 130.3 (CH-Aryl), 130.4 (C-Aryl), 130.8 (C-Aryl), 134.0 (C-Aryl), 173.4 (HO-C=O).

**(R,S)-2-Brom-2-(naphthalen-2-yl)essigsäure {Schl-21074} (77)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 3 aus 2-(Naphthalen-2-yl)essigsäure (3.25 g, 17.0 mmol), *N*-Bromsuccinimid (3.73 g, 20.4 mmol) und Dibenzoylperoxid (0.04 g, 0.17 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus DCM umkristallisiert.

Ausbeute: 3.23 g (72% d. Th.)

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrO}_2$  (265.10)  
gelbe Kristalle

**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300.1 MHz)

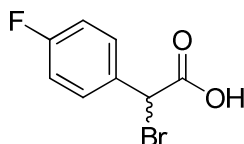
$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 5.55 (s, 1H, CH), 7.49-7.55 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.70 (dd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, *H*-Aryl), 7.82-7.89 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.97 (d, 1H,  $^4J = 1.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.54 (br, s, 1H, OH).

Die gemessenen  $^1\text{H}$ -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.<sup>[11]</sup>

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 46.4 (CH), 125.8 (CH-Aryl), 126.8 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 129.0 (CH-Aryl), 132.8 (C-Aryl), 132.9 (C-Aryl), 133.6 (C-Aryl), 173.4 (HO-C=O).

**(R,S)-2-Brom-2-(4-fluorphenyl)essigsäure {Schl-21077} (73)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 3 aus 2-(4-Fluorphenyl)essigsäure (3.30 g, 21.0 mmol), *N*-Bromsuccinimid (4.57 g, 25.2 mmol) und Dibenzoylperoxid (0.05 g, 0.21 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus DCM/Isohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 2.83 g (58% d. Th.)

$\text{C}_8\text{H}_6\text{BrFO}_2$  (233.03)  
weiße Kristalle

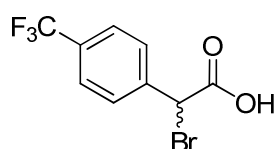
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 5.34 (s, 1H, CH), 7.06 (t, 2H,  $^3J = 8.6$  Hz, H-Aryl), 7.53-7.58 (m, 2H, H-Aryl), 10.42 (br, s, 1H, OH).

Die gemessenen <sup>1</sup>H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.<sup>[14]</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 45.1 (CH), 115.8 (CH-Aryl), 116.1 (CH-Aryl), 130.7 (C-Aryl), 130.8 (CH-Aryl), 131.0 (CH-Aryl), 163.2 (d,  $^1J = 250.0$  Hz, CF), 173.2 (HO-C=O).

**(R,S)-2-Brom-2-(4-(trifluormethyl)phenyl)essigsäure {Schl-21079} (76)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 3 aus 2-(4-(Trifluormethyl)phenyl)essigsäure (3.47 g, 17.0 mmol), *N*-Bromsuccinimid (3.63 g, 20.4 mmol) und Dibenzoylperoxid (0.04 g, 0.17 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus DCM/Isohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 2.10 g (44% d. Th.)

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (283.04)  
weiße Kristalle

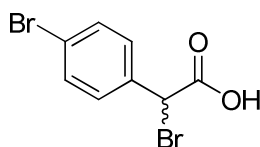
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 5.38 (s, 1H, CH), 7.67 (q, 4H,  $^3J = 8.6$  Hz, H-Aryl), 9.32 (br, s, 1H, OH).

Die gemessenen <sup>1</sup>H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.<sup>[11]</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 44.6 (CH), 125.8 (q,  $^1J = 272.4$  Hz, CF<sub>3</sub>), 126.0 (CH-Aryl), 129.3 (2 CH-Aryl), 126.0 (CH-Aryl), 131.5 (q,  $^2J = 32.9$  Hz, C-Aryl), 138.8 (C-Aryl), 172.8 (HO-C=O).

**(R,S)-Brom-2-(4-bromphenyl)essigsäure {Schl-21083} (75)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 3 aus 2-(4-Bromphenyl)essigsäure (3.90 g, 18.1 mmol), *N*-Bromsuccinimid (3.87 g, 21.7 mmol) und Dibenzoylperoxid (0.04 g, 0.18 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus DCM/Isohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 3.01 g (57% d. Th.)

$C_8H_6Br_2O_2$  (293.94)  
gelbe Kristalle

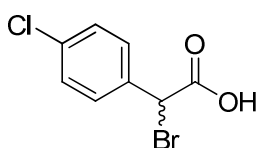
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 5.30 (s, 1H, CH), 7.42-7.45 (m, 2H, H-Aryl), 7.50-7.52 (m, 2H, H-Aryl), 8.81 (br, s, 1H, OH).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 125.8 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 44.9 (CH), 123.8 (C-Aryl), 130.4 (2 CH-Aryl), 132.1 (2 CH-Aryl), 134.0 (C-Aryl), 172.9 (HO-C=O).

**(R,S)-2-Brom-2-(4-chlorphenyl)essigsäure {Schl-21149} (74)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 3 aus 2-(4-Chlorphenyl)essigsäure (3.41 g, 20.0 mmol), *N*-Bromsuccinimid (4.27 g, 24 mmol) und Dibenzoylperoxid (0.06 g, 0.20 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus DCM/Isohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 3.57 g (71% d. Th.)

$C_8H_6BrClO_2$  (249.49)  
gelber Feststoff

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

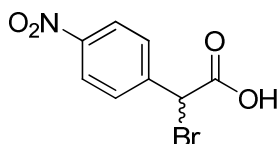
$\delta_H$  (ppm): 5.32 (s, 1H, CH), 7.34-7.37 (m, 2H, H-Aryl), 7.49-7.52 (m, 2H, H-Aryl).

Die gemessenen  $^1H$ -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.<sup>[15]</sup>

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 44.9 (CH), 129.1 (2 CH-Aryl), 130.1 (2 CH-Aryl), 133.5 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 173.0 (HO-C=O).

**(R,S)-2-Brom-2-(4-nitrophenyl)essigsäure {Schl-21159}**



Analog einer Vorschrift von *Munasinge et al.*<sup>[16]</sup> wurde die Suspension aus 2-(4-Nitrophenyl)-essigsäure (15.3 g, 84.5 mmol) und Thionylchlorid (6.66 mL, 91.3 mmol) 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde Brom (4.78 mL, 93.0 mmol) in einer Portion zugegeben und weitere 5.5 h bei 70 °C erhitzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Der



Reaktionsmischung wurde Eiswasser hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (3 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels entstand ein gelbes Öl, das in einer Mischung aus THF (230 mL) und H<sub>2</sub>O (100 mL) gelöst und weitere 6 h gerührt wurde. THF wurde entfernt und 50 mL dest. H<sub>2</sub>O hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (3 x 50 mL) und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels entstand ein gelber Feststoff. Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 15.5 g (71% d. Th.)

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrNO<sub>4</sub> (260.04)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 5.41 (s, 1H, CH), 7.75 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 8.24 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 9.80 (br, s, 1H, HO-C=O).

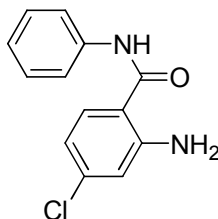
Die gemessenen <sup>1</sup>H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.<sup>[14]</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 43.7 (CH), 124.0 (2 CH-Aryl), 129.9 (2 CH-Aryl), 141.6 (C-Aryl), 148.3 (C-Aryl), 172.6 (HO-C=O).

## 6.4 Darstellung von 2-Aminobenzamidderivaten

### 2-Amino-4-chlor-N-phenylbenzamid {Schl-21095}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 4-Chlorisatosäureanhydrid (1.00 g, 5.00 mmol) und Anilin (1.86 g, 20.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 555 mg (45% d. Th.)

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O (246.69)

weiße Kristalle

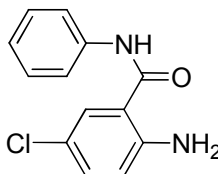
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 6.60 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.62 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, H-Aryl), 6.82 (t, 1H, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, H-Aryl), 7.06-7.11 (m, 1H, H-Aryl), 7.30-7.36 (m, 2H, H-Aryl), 7.63-7.71 (m, 3H, H-Aryl), 10.06 (s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 113.8 (C-Aryl), 114.2 (CH-Aryl), 115.0 (CH-Aryl), 120.5 (2 CH-Aryl), 123.4 (CH-Aryl), 128.4 (2 CH-Aryl), 130.5 (CH-Aryl), 136.4 (C-Aryl), 138.9 (C-Aryl), 150.9 (C-Aryl), 166.9 (NH-C=O).

### 2-Amino-5-chlor-N-phenylbenzamid {Schl-21096} (112)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und Anilin (2.98 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 358 mg (18% d. Th.)

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O (246.69)

weiße Kristalle

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

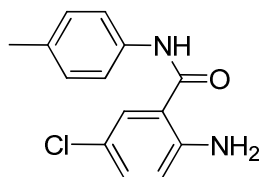
δ<sub>H</sub> (ppm): 6.44 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.79 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 7.10 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, H-Aryl), 7.20 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.32-7.35 (m, 2H, H-Aryl), 7.68-7.71

(m, 3H, *H*-Aryl), 10.08 (s, 1H, *HN*-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 115.0 (*C*-Aryl), 117.7 (*CH*-Aryl), 118.0 (*CH*-Aryl), 120.6 (2 *CH*-Aryl), 123.5 (*CH*-Aryl), 127.8 (*CH*-Aryl), 128.4 (2 *CH*-Aryl), 131.7 (*C*-Aryl), 138.9 (*C*-Aryl), 148.5 (*C*-Aryl), 166.5 (*NH*-C=O).

### **2-Amino-5-chlor-*N*-*p*-tolylbenzamid {Schl-21102}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und *p*-Toluidin (3.43 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 808 mg (39% d. Th.)

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (260.72)  
weiße Kristalle

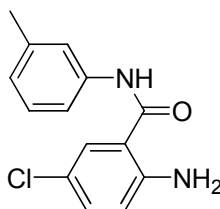
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.43 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.77 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.14 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, *H*-Aryl), 7.21 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.41 Hz, *H*-Aryl), 7.57 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, *H*-Aryl), 7.66-7.77 (m, 1H, *H*-Aryl), 10.00 (s, 1H, *HN*-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 20.4 (CH<sub>3</sub>), 116.1 (*CH*-Aryl), 117.7 (*C*-Aryl), 117.9 (*C*-Aryl), 120.6 (2 *CH*-Aryl), 127.7 (*CH*-Aryl), 128.8 (2 *CH*-Aryl), 131.6 (*CH*-Aryl), 132.5 (*C*-Aryl), 136.3 (*C*-Aryl), 148.5 (*C*-Aryl), 166.3 (*NH*-C=O).

### **2-Amino-5-chlor-*N*-*m*-tolylbenzamid {Schl-21103}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und *m*-Toluidin (3.43 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 831 mg (40% d. Th.)

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (260.72)  
weiße Kristalle

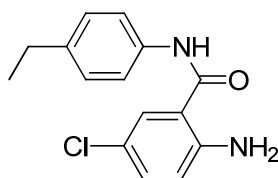
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.44 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.78 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 6.91 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, *H*-Aryl), 7.19-7.22 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.49 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, *H*-Aryl), 7.55 (s, 1H, *H*-Aryl), 7.66-7.69 (m, 1H, *H*-Aryl), 10.00 (s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 21.1 (CH<sub>3</sub>), 116.0 (CH-Aryl), 117.7 (C-Aryl), 117.7 (C-Aryl), 117.9 (CH-Aryl), 121.1 (CH-Aryl), 124.2 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 131.6 (CH-Aryl), 137.5 (C-Aryl), 138.8 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 166.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-*N*-(4-ethylphenyl)benzamid {Schl-21105}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosaureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und *m*-Toluidin (3.88 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 504 mg (23% d. Th.)

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (274.75)  
rosa Kristalle

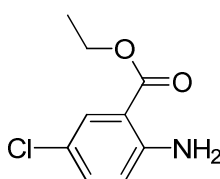
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.17 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.57 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.46 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.77 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.15-7.24 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.60 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.66 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 10.03 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 15.6 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 116.0 (CH-Aryl), 117.7 (C-Aryl), 117.9 (C-Aryl), 120.6 (2 CH-Aryl), 127.6 (2 CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 131.6 (CH-Aryl), 136.5 (C-Aryl), 139.0 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 166.3 (NH-C=O).

**Ethyl-2-amino-5-chlorbenzoat {Schl-21106}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 2-Aminopyrimidin (3.04 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 844 mg (53% d. Th.)

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub> (199.63)  
weiße Kristalle

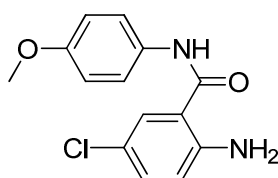
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.30 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.25 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.79 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.81 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 7.27 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, H-Aryl), 7.64 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, H-Aryl).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 109.6 (C-Aryl), 117.6 (CH-Aryl), 118.4 (C-Aryl), 129.1 (CH-Aryl), 133.6 (CH-Aryl), 150.0 (C-Aryl), 166.2 (RO-C=O).

### 2-Amino-5-chlor-N-(4-methoxyphenyl)benzamid {Schl-21110}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und *p*-Methoxyanilin (3.94 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.01 g (46% d. Th.)

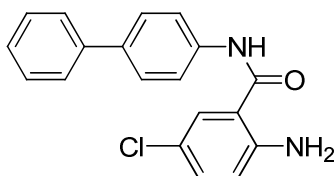
C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (274.75)  
violette Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.45 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.76 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 6.90-6.93 (m, 2H, H-Aryl), 7.21 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.56-7.61 (m, 2H, H-Aryl), 7.65 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 9.98 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 113.6 (2 CH-Aryl), 116.1 (CH-Aryl), 117.7 (CH-Aryl), 117.9 (CH-Aryl), 122.2 (2 CH-Aryl), 127.6 (C-Aryl), 131.5 (C-Aryl), 131.8 (C-Aryl), 148.4 (C-Aryl), 155.5 (C-Aryl), 166.1 (NH-C=O).

**2-Amino-N-(biphenyl-4-yl)-5-chlorbenzamid {Schl-21112}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Aminobiphenyl (5.42 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.02 g (40% d. Th.)

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (322.79)

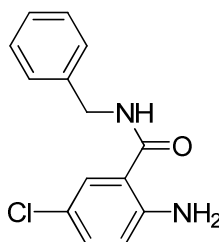
braune Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 6.49 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.79 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 7.24 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.31-7.38 (m, 1H, H-Aryl), 7.43-7.54 (m, 2H, H-Aryl), 7.65-7.71 (m, 5H, H-Aryl), 7.81 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, H-Aryl), 10.19 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 115.9 (CH-Aryl), 117.7 (C-Aryl), 118.0 (C-Aryl), 120.8 (2 CH-Aryl), 126.2 (2 CH-Aryl), 126.6 (2 CH-Aryl), 126.9 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 131.7 (CH-Aryl), 135.1 (C-Aryl), 138.4 (C-Aryl), 139.6 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 166.4 (NH-C=O).

**2-Amino-N-benzyl-5-chlorbenzamid {Schl-21116}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und Benzylamin (3.43 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.34 g (64% d. Th.)

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (260.72)

weißer Feststoff

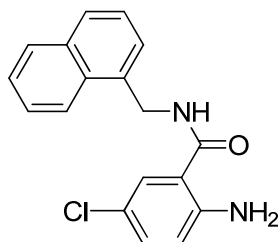
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.42 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.60 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 7.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.22-7.36 (m, 5H, H-Aryl), 7.63 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-Aryl), 8.92 (t, 1H, HN-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 115.0 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 126.6 (CH-Aryl), 127.1 (2 CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.1 (2 CH-Aryl), 131.4 (C-Aryl), 139.5 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.5 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(naphthalen-1-yl-methyl)benzamid {Schl-21121}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.38 g, 7.00 mmol) und 1-Naphthylmethylamin (4.40 g, 28.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.34 g (62% d. Th.)

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$  (310.78)  
weiße Kristalle

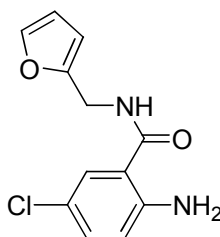
**$^1\text{H}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.89 (d, 2H,  $^3J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.62 (br, s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.75 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.18 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.49 (d, 2H,  $^3J = 5.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.51-7.61 (m, 2H,  $H$ -Aryl), 7.63 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.83-7.88 (m, 1H,  $H$ -Aryl), 7.94-7.97 (m, 1H,  $H$ -Aryl), 8.17-8.20 (m, 1H,  $H$ -Aryl), 8.95 (t, 1H,  $^3J = 5.6$  Hz,  $\text{HN-C=O}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 115.0 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 123.3 (CH-Aryl), 125.3 (2 CH-Aryl), 125.6 (CH-Aryl), 126.1 (CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 130.1 (C-Aryl), 131.4 (C-Aryl), 133.2 (C-Aryl), 134.5 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.5 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(furan-2-ylmethyl)benzamid {Schl-21126}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und Furfurylamin (3.11 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus

EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.95 g (97% d. Th.)

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (250.68)

gelbe Kristalle

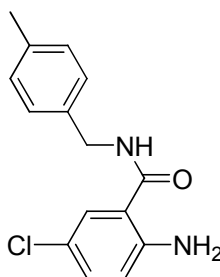
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 4.40 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.26-6.27 (m, 1H, H-Aryl), 6.39-6.40 (m, 1H, H-Aryl), 6.59 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.72 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 7.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.57-7.59 (m, 2H, H-Aryl), 8.83 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 35.6 (CH<sub>2</sub>), 106.7 (CH-Aryl), 110.3 (CH-Aryl), 114.8 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 131.5 (CH-Aryl), 141.8 (CH-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 152.3 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-methylbenzyl)benzamid {Schl-21129}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Methylbenzylamin (3.88 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 2.05 g (93% d. Th.)

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (274.75)

weißer Feststoff

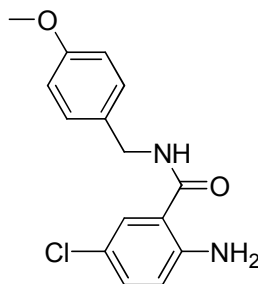
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.36 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.58 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.72 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 7.11-7.26 (m, 5H, H-Aryl), 7.60 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.87 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 20.5 (CH<sub>3</sub>), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.0 (C-Aryl), 127.2 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 136.5 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).



**2-Amino-5-chlor-N-(4-methoxybenzyl)benzamid {Schl-21132}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Methoxybenzylamin (4.39 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.44 g (62% d. Th.)

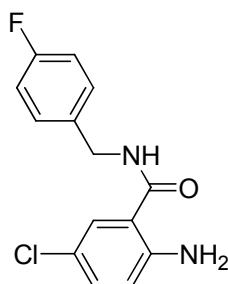
$C_{15}H_{15}ClN_2O_2$  (290.74)  
nadelförmige, farblose Kristalle

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 3.72 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.33 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 6.58 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.72 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 6.87-6.90 (m, 2H,  $H$ -Aryl), 7.16 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.24 (d, 2H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.59 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.84 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 41.6 ( $CH_2$ ), 54.9 ( $CH_3$ ), 113.6 (2  $CH$ -Aryl), 115.2 ( $CH$ -Aryl), 117.6 ( $C$ -Aryl), 117.9 ( $C$ -Aryl), 127.2 ( $CH$ -Aryl), 128.5 (2  $CH$ -Aryl), 131.3 ( $C$ -Aryl), 131.5 ( $CH$ -Aryl), 148.5 ( $C$ -Aryl), 158.1 ( $C$ -Aryl), 167.4 ( $NH-C=O$ ).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-fluorbenzyl)benzamid {Schl-21136}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Fluorbenzylamin (4.01 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.36 g (61% d. Th.)

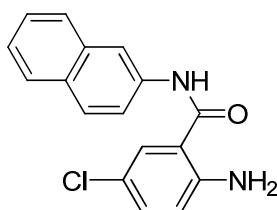
$C_{14}H_{12}ClFN_2O$  (278.71)  
weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.39 (d, 2H,  $^3J = 5.7$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.59 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.12-7.19 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.32-7.37 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.61 (d, 1H,  $^4J = 2.3$  Hz, *H*-Aryl), 8.92 (t, 1H,  $^3J = 5.6$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 41.5 (CH<sub>2</sub>), 114.7 (CH-Aryl), 114.9 (CH-Aryl), 115.0 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (C-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 129.1 (CH-Aryl), 129.2 (CH-Aryl), 131.4 (CH-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 161.0 (d,  $^1J = 242.1$  Hz, CF), 167.5 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(naphthalen-2-yl)benzamid {Schl-21139}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.40 g, 7.10 mmol) und 2-Naphtylamin (2.00 g, 14.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 972 mg (46% d. Th.)

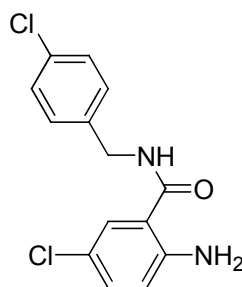
C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (296.75)  
graue Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 6.53 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.81 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.25 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.39-7.51 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.76-7.90 (m, 5H, *H*-Aryl), 8.37 (s, 1H, *H*-Aryl), 10.31 (s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 115.8 (CH-Aryl), 116.7 (CH-Aryl), 117.8 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 121.1 (CH-Aryl), 124.6 (CH-Aryl), 126.2 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.9 (CH-Aryl), 129.8 (C-Aryl), 131.8 (C-Aryl), 133.2 (C-Aryl), 136.5 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 166.6 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-chlorbenzyl)benzamid {Schl-21142}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.50 g, 7.60 mmol) und 4-Chlorbenzylamin (4.30 g, 30.4 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.64 g (73% d. Th.)

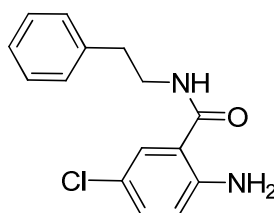
C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (295.16)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.39 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.59 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.18 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.31-7.40 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.61 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 8.94 (t, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 41.6 (CH<sub>2</sub>), 114.8 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.1 (2 CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 131.1 (C-Aryl), 131.5 (C-Aryl), 138.6 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.5 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-phenethylbenzamid {Schl-21164}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 2-Phenylethanamin (3.88 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.21 g (55% d. Th.)

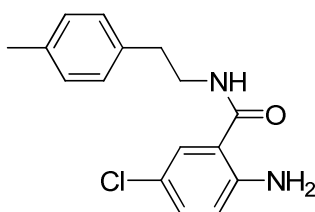
C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (274.75)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.83 (t, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.40-3.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.49 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.71 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.14 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.18-7.32 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.47 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.40 (t, 1H,  $^3J = 5.4$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 38.8 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 115.6 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.8 (C-Aryl), 125.9 (CH-Aryl), 127.1 (CH-Aryl), 128.2 (2 CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 131.1 (CH-Aryl), 139.4 (C-Aryl), 148.3 (C-Aryl), 167.5 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-methylphenethyl)benzamid {Schl-21165}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 2-*p*-Tolyloethanamin (4.32 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.58 g (68% d. Th.)

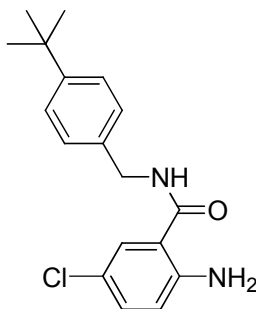
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O (288.77)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.26 (br, s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.77 (t, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.39 (q, 2H,  $^2J = 13.1$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.49 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.71 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.09-7.11 (br, m, 4H, *H*-Aryl), 7.14 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.47 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.38 (t, 1H,  $^3J = 5.4$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 20.5 (CH<sub>3</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 115.6 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.8 (C-Aryl), 127.1 (CH-Aryl), 128.4 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 131.1 (CH-Aryl), 134.8 (C-Aryl), 136.3 (C-Aryl), 148.3 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-N-(4-tert-butylbenzyl)-5-chlorbenzamid {Schl-21167}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-tert-Butylbenzylamin (5.22 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.96 g (77% d. Th.)

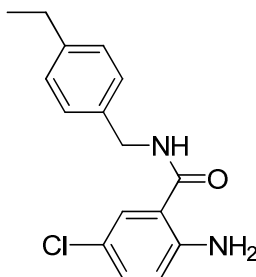
C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O (316.83)  
weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 1.26 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>), 4.37 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.57 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 7.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.23-7.35 (m, 4H, H-Aryl), 7.61 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.84 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 31.0 (3 CH<sub>3</sub>), 34.0 (C-Alkyl), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (C-Aryl), 124.8 (2 CH-Aryl), 127.0 (2 CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 136.5 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 149.0 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-ethylbenzyl)benzamid {Schl-21170}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Ethylbenzylamin (4.33 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.12 g (48% d. Th.)

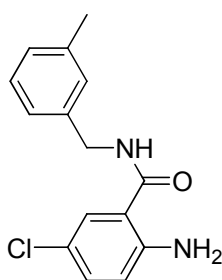
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O (288.77)  
weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 1.16 (t, 3H,  $^3J = 7.6$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2.57 (q, 2H,  $^3J = 7.6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4.37 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.56 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, H-Aryl), 7.15-7.23 (m, 5H, H-Aryl), 7.61 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, H-Aryl), 8.85 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 15.6 (CH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (C-Aryl), 127.2 (3 CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 142.1 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(3-methylbenzyl)benzamid {Schl-21174}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 3-Methylbenzylamin (3.88 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.04 g (47% d. Th.)

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (274.75)

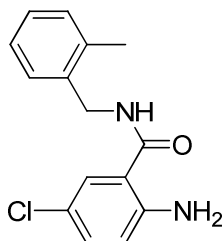
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.38 (d, 2H,  $^3J = 5.7$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.57 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, H-Aryl), 7.04-7.23 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.62 (s, 1H, H-Aryl), 8.85 (t, 1H,  $^3J = 5.1$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 21.0 (CH<sub>3</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 115.0 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 124.3 (CH-Aryl), 127.2 (2 CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 131.4 (CH-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 139.5 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.5 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(2-methylbenzyl)benzamid {Schl-21177}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 2-Methylbenzylamin (3.88 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.19 g (54% d. Th.)

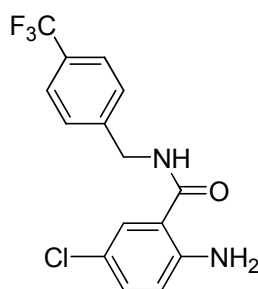
C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (274.75)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.40 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.55 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.15-7.25 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.63 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 8.76 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 18.6 (CH<sub>3</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 125.6 (CH-Aryl), 126.7 (CH-Aryl), 127.3 (2 CH-Aryl), 129.8 (CH-Aryl), 131.4 (CH-Aryl), 135.4 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.5 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-(trifluormethyl)benzyl)benzamid {Schl-21182}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-(Trifluormethyl)benzylamin (5.61 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.28 g (49% d. Th.)

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (328.72)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.49 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.58 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.74 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-

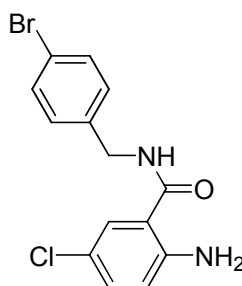
Aryl), 7.18 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.53 (d, 2H,  $^3J = 8.1$  Hz, *H*-Aryl), 7.64-7.70 (m, 3H, *H*-Aryl), 8.99 (t, 1H,  $^3J = 5.6$  Hz, *HN*-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 41.9 ( $\text{CH}_2$ ), 114.7 (*CH*-Aryl), 117.6 (*C*-Aryl), 118.0 (*C*-Aryl), 125.0 (2 *CH*-Aryl), 127.2 (*CH*-Aryl), 127.8 (2 *CH*-Aryl), 128.3 (*C*-Aryl), 131.5 (*CH*-Aryl), 144.4 (*C*-Aryl), 148.7 (*C*-Aryl), 167.6 (*NH*-C=O).

Der  $\text{CF}_3$ -Kohlenstoff ist im Spektrum überlagert.

### **2-Amino-*N*-(4-brombenzyl)-5-chlorbenzamid {Schl-21184}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosaureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Brombenzylamin (5.95 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.69 g (62% d. Th.)

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}$  (339.61)  
weiße Kristalle

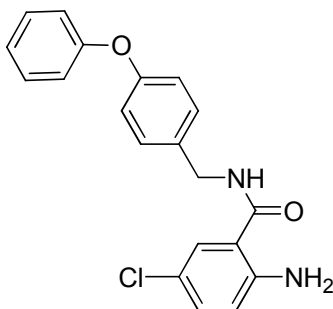
**$^1\text{H}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.37 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.57 (br, s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.73 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.17 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.27 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.52 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.61 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 8.91 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, *HN*-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 115.5 (*CH*-Aryl), 118.3 (*C*-Aryl), 118.7 (*C*-Aryl), 120.3 (*CH*-Aryl), 127.8 (*CH*-Aryl), 130.0 (2 *CH*-Aryl), 131.7 (2 *CH*-Aryl), 132.1 (*C*-Aryl), 139.7 (*C*-Aryl), 149.3 (*C*-Aryl), 168.2 (*NH*-C=O).



**2-Amino-5-chlor-N-(4-phenoxybenzyl)benzamid {Schl-21192}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Phenoxybenzylamin (6.38 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 2.10 g (75% d. Th.)

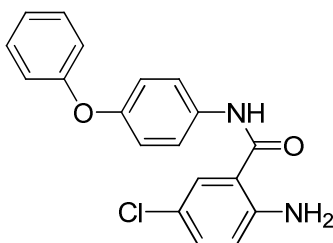
C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (352.81)  
weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.40 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.58 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 6.96-7.00 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.10-7.14 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.17 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.33-7.39 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.62 (d, 1H,  $^3J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.89 (t, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 41.6 (CH<sub>2</sub>), 115.0 (C-Aryl), 117.6 (CH-Aryl), 118.0 (C-Aryl), 118.2 (2 CH-Aryl), 118.5 (2 CH-Aryl), 123.1 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.8 (2 CH-Aryl), 131.4 (C-Aryl), 134.7 (CH-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 155.2 (C-Aryl), 156.8 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-phenoxyphenyl)benzamid {Schl-21194}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Phenoxyanilin (5.93 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 924 mg (34% d. Th.)

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (352.81)  
violette Kristalle

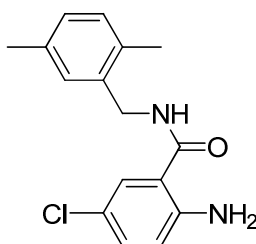
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 6.44 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.78 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 6.98-7.03 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.11 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, *H*-Aryl), 7.22 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.36-7.40 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.68 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.70-7.72 (m, 2H, *H*-Aryl), 10.11 (s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 115.9 (CH-Aryl), 117.7 (CH-Aryl), 117.8 (2 CH-Aryl), 117.9 (C-Aryl), 119.0 (2 CH-Aryl), 122.2 (2 CH-Aryl), 122.9 (C-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 129.8 (2 CH-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 134.7 (CH-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 152.0 (C-Aryl), 157.2 (C-Aryl), 166.3 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-*N*-(2,5-dimethylbenzyl)benzamid {Schl-21197}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosaureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 2,5-Dimethylbenzylamin (4.33 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.25 g (54% d. Th.)

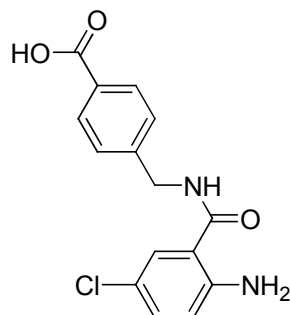
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O (288.77)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.36 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.56 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 6.96 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, *H*-Aryl), 7.04-7.05 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.17 (dd, 1H, <sup>4</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 7.63 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, *H*-Aryl), 8.71 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 18.1 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (C-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 128.2 (CH-Aryl), 129.7 (CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 132.3 (CH-Aryl), 134.3 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**4-((2-Amino-5-chlorbenzoylamino)methyl)benzoesäure {Schl-21201}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 5-(Aminomethyl)benzoesäure (4.84 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.96 g (80% d. Th.)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (304.73)

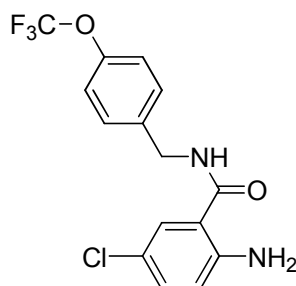
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.47 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.58 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.74 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.18 (dd, 1H,  $^4J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.41 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz, *H*-Aryl), 7.64 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.90 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz, *H*-Aryl), 8.95 (t, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 42.1 (CH<sub>2</sub>), 114.8 (C-Aryl), 117.7 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 127.0 (2 CH-Aryl), 127.0 (2 CH-Aryl), 129.2 (CH-Aryl), 129.7 (C-Aryl), 131.5 (CH-Aryl), 144.4 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.2 (NH-C=O), 167.6 (HO-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-(trifluormethoxy)benzyl)benzamid {Schl-21204}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-(Trifluormethoxy)benzylamin (6.12 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.71 g (62% d. Th.)

$C_{15}H_{12}ClF_3N_2O_2$  (344.72)  
weiße Kristalle

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

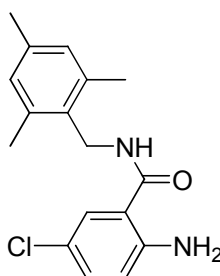
$\delta_H$  (ppm): 4.43 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 6.58 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.74 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.17 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.32 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.44 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.63 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.93 (t, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 41.6 ( $CH_2$ ), 114.8 ( $CH$ -Aryl), 117.6 ( $C$ -Aryl), 118.0 (2  $CH$ -Aryl), 120.8 ( $C$ -Aryl), 127.2 ( $CH$ -Aryl), 129.0 (2  $CH$ -Aryl), 131.5 ( $C$ -Aryl), 139.0 ( $CH$ -Aryl), 147.0 ( $C$ -Aryl), 148.6 ( $C$ -Aryl), 167.6 ( $NH-C=O$ ).

Der  $CF_3$ -Kohlenstoff ist im Spektrum überlagert.

### 2-Amino-5-chlor-N-(2,4,6-trimethylbenzyl)benzamid {Schl-21205}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 2,4,6-Trimethylbenzylamin (4.78 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.07 g (44% d. Th.)

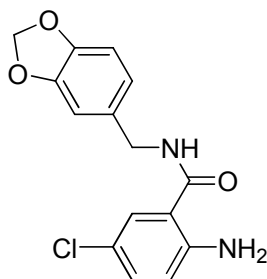
$C_{17}H_{19}ClN_2O$  (302.80)  
weiße Kristalle

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.21 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.30 (s, 6H, 2  $CH_3$ ), 4.38 (d, 2H,  $^3J = 4.6$  Hz,  $CH_2$ ), 6.51 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.71 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 6.84 (s, 2H,  $H$ -Aryl), 7.13 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.51 (d, 1H,  $^4J = 2.3$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.28 (t, 1H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 19.3 (2  $CH_3$ ), 20.4 ( $CH_3$ ), 37.3 ( $CH_2$ ), 115.5 ( $CH$ -Aryl), 117.5 ( $C$ -Aryl), 117.7 ( $C$ -Aryl), 127.5 ( $CH$ -Aryl), 128.4 (2  $CH$ -Aryl), 131.1 ( $CH$ -Aryl), 131.4 ( $C$ -Aryl), 135.9 ( $C$ -Aryl), 137.1 (2  $C$ -Aryl), 148.3 ( $C$ -Aryl), 167.4 ( $NH-C=O$ ).

**2-Amino-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chlorbenzamid {Schl-21207}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 3,4-Methylenedioxybenzylamin (4.84 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.58 g (65% d. Th.)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (304.73)

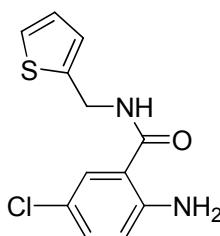
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.31 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 5.98 (br, s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.56 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 6.78 (dd, 1H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, *H*-Aryl), 6.85 (d, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz, *H*-Aryl), 6.88 (d, 1H,  $^4J = 1.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.16 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.59 (d, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz, *H*-Aryl), 8.81 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 42.0 (CH<sub>2</sub>), 100.6 (OCH<sub>2</sub>O), 107.8 (CH-Aryl), 107.9 (CH-Aryl), 115.1 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (CH-Aryl), 120.4 (C-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 131.3 (C-Aryl), 133.4 (CH-Aryl), 145.9 (C-Aryl), 147.1 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 168.2 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(thiophen-2-ylmethyl)benzamid {Schl-21210}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 2-Thienylmethylamin (3.62 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.55 g (72% d. Th.)

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>OS (266.75)

braune Kristalle

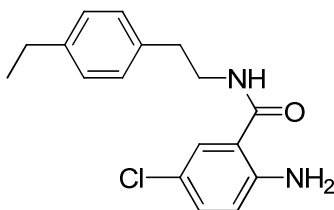
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 4.56 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.61 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.72 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 6.94-7.01 (m, 2H, H-Aryl), 7.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.38 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, H-Aryl), 7.56 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, H-Aryl), 9.01 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 37.3 (CH<sub>2</sub>), 114.7 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (C-Aryl), 124.8 (CH-Aryl), 125.3 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 131.5 (CH-Aryl), 142.5 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O).

### 2-Amino-5-chlor-N-(4-ethylphenethyl)benzamid {Schl-21215}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosaureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 2-(4-Ethylphenyl)ethanamin (4.78 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.60 g (66% d. Th.)

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O (302.80)

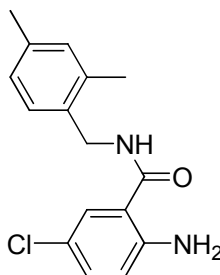
weiße Kristalle

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.16 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.56 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.79 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.40 (m, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.50 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.71 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 7.12-7.16 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.48 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.40 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 15.5 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 115.6 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.8 (C-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 127.6 (2 CH-Aryl), 128.4 (2 CH-Aryl), 131.1 (CH-Aryl), 136.6 (C-Aryl), 141.3 (C-Aryl), 148.3 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(2,4-dimethylbenzyl)benzamid {Schl-21216}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 2,4-Dimethylbenzylamin (4.33 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.57 g (68% d. Th.)

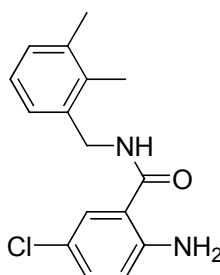
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O (288.77)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.34 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.54 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.72 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 6.95-6.98 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.12 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, *H*-Aryl), 7.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.60 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.69 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 18.5 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 115.2 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (CH-Aryl), 126.1 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 130.4 (CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 133.9 (C-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(2,3-dimethylbenzyl)benzamid {Schl-21217}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 2,3-Dimethylbenzylamin (4.33 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.50 g (68% d. Th.)

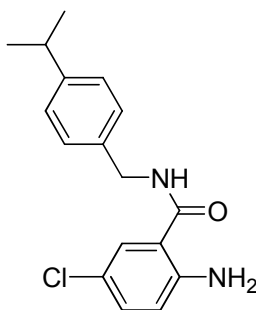
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O (288.77)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.41 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.55 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, *H*-Aryl), 7.02-7.10 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.3 Hz, *H*-Aryl), 7.62 (s, 1H, *H*-Aryl), 8.71 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 115.2 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (CH-Aryl), 124.9 (CH-Aryl), 125.6 (CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 134.0 (C-Aryl), 136.0 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-isopropylbenzyl)benzamid {Schl-21223}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosaureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Isopropylbenzylamin (4.80 g, 32.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit MTBE/Isohexan (1:1).

Ausbeute: 1.76 g (73% d. Th.)

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O (302.80)

weißer Feststoff

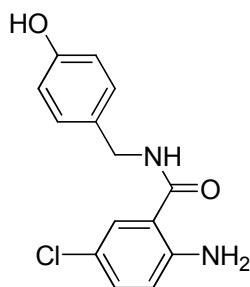
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 1.18 (d, 6H, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 2 CH<sub>3</sub>), 2.82-2.89 (m, 1H, CH), 4.37 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.57 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.18-7.24 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.61 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.84 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 23.8 (2 CH<sub>3</sub>), 33.0 (CH), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (C-Aryl), 126.0 (2 CH-Aryl), 127.2 (3 CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 146.7 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).



**2-Amino-5-chlor-N-(4-hydroxybenzyl)benzamid {Schl-21225}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Hydroxybenzylamin (3.94 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.01 g (46% d. Th.)

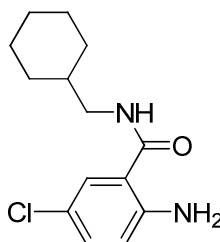
C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (276.72)  
braune Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.29 (d, 2H,  $^3J = 5.6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.55 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.70-7.73 (m, 3H, *H*-Aryl), 6.10-7.17 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.58 (s, 1H, *H*-Aryl), 8.77 (t, 1H,  $^3J = 5.0$  Hz, HN-C=O), 9.24 (s, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 41.7 (CH<sub>2</sub>), 114.9 (2 CH-Aryl), 115.2 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (C-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 129.7 (CH-Aryl), 131.2 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 156.1 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(cyclohexylmethyl)benzamid {Schl-21227}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und Cyclohexylmethanamin (3.62 g, 32.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit MTBE/Isohexan (1:1).

Ausbeute: 1.15 g (54% d. Th.)

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O (266.77)  
weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

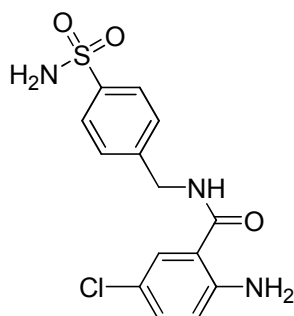
$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 0.85-0.86 (m, 2H, *H*-Cyclohexyl), 1.09-1.23 (m, 3H, *H*-Cyclohexyl), 1.47-1.56 (m,

$^1\text{H}$ , *H*-Cyclohexyl), 1.58-1.71 (m, 5H, *H*-Cyclohexyl), 3.03-3.06 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.48 (br, s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.71 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.14 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.53 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.28 (t, 1H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $\text{HN-C=O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 25.3 (2 C-Cyclohexyl), 25.9 (C-Cyclohexyl), 30.4 (2 C-Cyclohexyl), 37.2 (C-Cyclohexyl), 45.0 ( $\text{CH}_2$ ), 115.8 (C-Aryl), 117.6 (CH-Aryl), 117.8 (CH-Aryl), 127.1 (C-Aryl), 131.0 (C-Aryl), 148.3 (CH-Aryl), 167.5 ( $\text{NH-C=O}$ ).

### 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-sulfamoylbenzyl)benzamid {Schl-21234}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.20 g, 6.00 mmol) und 4-(Aminomethyl)benzensulfonamid (2.00 g, 10.8 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.16 g (57% d. Th.)

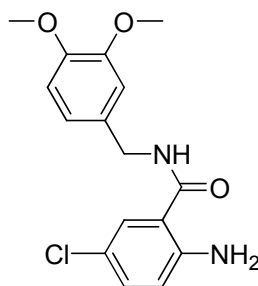
$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$  (339.80)  
weiße Kristalle

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.47 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.57 (br, s, 2H,  $\text{NH}_2$ -Aryl), 6.74 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.18 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.29 (br, s, 2H,  $\text{NH}_2$ - $\text{SO}_2$ -R), 7.48 (d, 2H,  $^3J = 8.3$  Hz, *H*-Aryl), 7.64 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.79 (d, 2H,  $^3J = 8.3$  Hz, *H*-Aryl), 8.97 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $\text{HN-C=O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 42.0 ( $\text{CH}_2$ ), 114.7 (C-Aryl), 117.7 (CH-Aryl), 118.0 (C-Aryl), 125.6 (2 CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 127.4 (2 CH-Aryl), 131.5 (CH-Aryl), 142.5 (C-Aryl), 143.6 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.6 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**2-Amino-5-chlor-N-(3,4-dimethoxybenzyl)benzamid {Schl-21236}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 3,4-Dimethoxybenzylamin (5.35 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 644 mg (25% d. Th.)

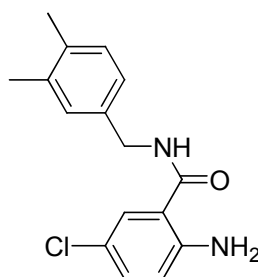
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (320.77)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.34 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.53 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.72 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 6.83 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, H-Aryl), 6.90 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, H-Aryl), 6.93 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, H-Aryl), 7.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.58 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.80 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 42.0 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 111.5 (CH-Aryl), 111.7 (C-Aryl), 115.3 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (CH-Aryl), 119.3 (2 CH-Aryl), 127.2 (C-Aryl), 131.3 (C-Aryl), 131.9 (CH-Aryl), 147.7 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(3,4-dimethylbenzyl)benzamid {Schl-21237}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 3,4-Dimethylbenzylamin (4.33 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 406 mg (18% d. Th.)

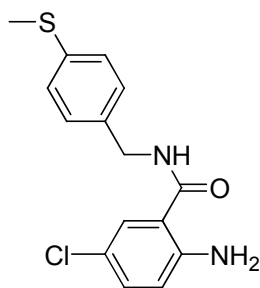
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O (288.77)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.33 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.56 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.72 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.01-7.08 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.16 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.60 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 8.81 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 18.8 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (C-Aryl), 124.6 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 129.2 (CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 134.3 (CH-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-(methylsulfanyl)benzyl)benzamid {Schl-21241}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Methylsulfanylbenzylamin (4.17 g, 27.2 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.59 g (65% d. Th.)

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>OS (306.81)

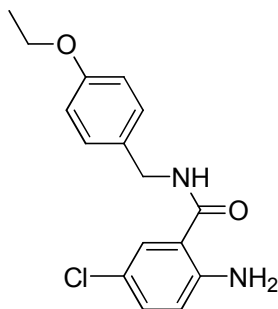
gelbe Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.36 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.56 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.22-7.28 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.60 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.86 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 14.9 (CH<sub>3</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 115.0 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (CH-Aryl), 126.1 (2 CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 131.4 (CH-Aryl), 136.1 (C-Aryl), 136.3 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-ethoxybenzyl)benzamid {Schl-21242}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Ethoxybenzylamin (4.83 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.75 g (72% d. Th.)

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (304.77)

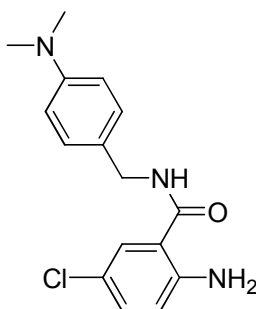
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 1.31 (t, 3H,  $^3J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 3.99 (q, 2H,  $^3J = 7.0$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4.33 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.56 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.72 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 6.85-6.89 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.16 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.22 (d, 2H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.58 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.81 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, HN-C=O).

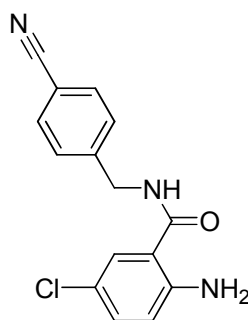
**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 114.1 (2 CH-Aryl), 115.1 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (C-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 131.3 (2 CH-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 157.3 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-(dimethylamino)benzyl)benzamid {Schl-21244}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-(Dimethylamino)benzylamin (2.04 g, 13.6 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

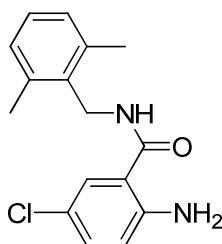
Ausbeute: 1.66 g (68% d. Th.)

 $C_{16}H_{18}ClN_3O$  (303.79)  
gelbe Kristalle **$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz) $\delta_H$  (ppm): 2.85 (s, 6H, 2  $CH_3$ ), 4.29 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $CH_2$ ), 6.54 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.68 (d, 2H,  $^3J = 8.7$  Hz,  $H$ -Aryl), 6.72 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.13-7.16 (m, 3H,  $H$ -Aryl), 7.57 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.75 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $HN-C=O$ ). **$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz) $\delta_C$  (ppm): 40.2 (2  $CH_3$ ), 41.7 ( $CH_2$ ), 112.2 (2  $CH$ -Aryl), 115.4 ( $CH$ -Aryl), 117.6 ( $C$ -Aryl), 117.9 ( $C$ -Aryl), 127.0 ( $CH$ -Aryl), 127.2 ( $CH$ -Aryl), 128.2 (2  $CH$ -Aryl), 131.2 ( $C$ -Aryl), 148.5 ( $C$ -Aryl), 149.4 ( $C$ -Aryl), 167.2 ( $NH-C=O$ ).**2-Amino-5-chlor-N-(4-cyanbenzyl)benzamid {Schl-21251}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Cyanbenzylamin (4.23 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 516 mg (28% d. Th.)

 $C_{15}H_{12}ClN_3O$  (285.73)  
weiße Kristalle **$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz) $\delta_H$  (ppm): 4.48 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $CH_2$ ), 6.57 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.74 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.18 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.50 (d, 2H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.64 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.80 (d, 2H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.98 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $HN-C=O$ ). **$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz) $\delta_C$  (ppm): 42.1 ( $CH_2$ ), 109.4 ( $C$ -Aryl), 114.6 ( $C$ -Aryl), 117.4 ( $CH$ -Aryl), 118.0 (CN), 118.8 ( $C$ -Aryl), 127.2 ( $CH$ -Aryl), 129.7 (2  $CH$ -Aryl), 131.6 ( $CH$ -Aryl), 132.1 (2  $CH$ -Aryl), 145.4 ( $C$ -Aryl), 148.7 ( $C$ -Aryl), 167.7 ( $NH-C=O$ ).

**2-Amino-5-chlor-N-(2,6-dimethylbenzyl)benzamid {Schl-21253}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 2,6-Dimethylbenzylamin (4.33 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.65 g (72% d. Th.)

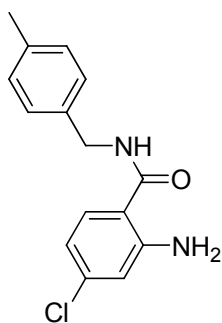
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O (288.77)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.35 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 4.43 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.52 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.71 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 7.03 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, H-Aryl), 7.07-7.12 (m, 1H, H-Aryl), 7.13 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.52 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.34 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 19.4 (2 CH<sub>3</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 115.4 (CH-Aryl), 117.5 (C-Aryl), 117.7 (C-Aryl), 127.0 (CH-Aryl), 127.5 (CH-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 131.1 (C-Aryl), 134.4 (C-Aryl), 137.3 (2 C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-4-chlor-N-(4-methylbenzyl)benzamid {Schl-21256}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 4-Chlorisatosäureanhydrid (1.00 g, 5.10 mmol) und 4-Methylbenzylamin (2.47 g, 20.4 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.09 g (78% d. Th.)

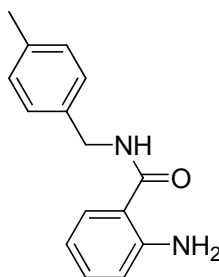
C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (274.75)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.37 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.53 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-Aryl), 6.68 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.76 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-Aryl), 7.11-7.20 (m, 4H, H-Aryl), 7.55 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, H-Aryl), 8.78 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 20.5 (CH<sub>3</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 113.1 (C-Aryl), 114.0 (CH-Aryl), 115.0 (CH-Aryl), 127.1 (2 CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 129.8 (CH-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 136.0 (C-Aryl), 136.6 (C-Aryl), 151.0 (C-Aryl), 167.8 (NH-C=O).

**2-Amino-N-(4-methylbenzyl)benzamid {Schl-21260}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus Isatosäureanhydrid (0.98 g, 6.00 mmol) und 4-Methylbenzylamin (2.91 g, 24.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.18 g (82% d. Th.)

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (240.30)  
weiße Kristalle

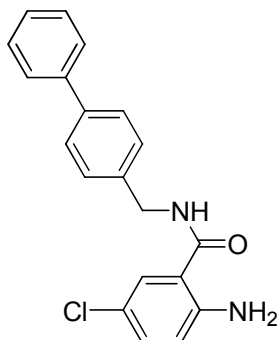
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.38 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.41 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.51 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, H-Aryl), 6.70 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, H-Aryl), 7.11-7.21 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.54 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, H-Aryl), 8.71 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 20.5 (CH<sub>3</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 114.4 (2 CH-Aryl), 116.2 (C-Aryl), 127.0 (2 CH-Aryl), 127.9 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 131.5 (CH-Aryl), 135.5 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 149.6 (C-Aryl), 168.6 (NH-C=O).



**2-Amino-N-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-chlorbenzamid {Schl-21264}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Phenylbenzylamin (5.86 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 2.25 g (84% d. Th.)

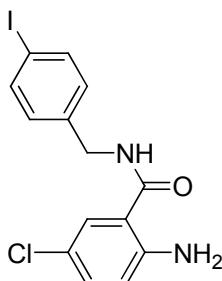
C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O (336.81)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.46 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.60 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.75 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.18 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.33-7.37 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.40-7.47 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.61-7.65 (m, 5H, *H*-Aryl), 8.94 (t, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 41.9 (CH<sub>2</sub>), 115.0 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (C-Aryl), 126.4 (2 CH-Aryl), 126.5 (2 CH-Aryl), 127.1 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 131.4 (CH-Aryl), 138.6 (C-Aryl), 138.8 (C-Aryl), 139.9 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.5 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-iodbenzyl)benzamid {Schl-21268}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Iodbenzylamin (2.05 g, 8.80 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.87 g (61% d. Th.)

$C_{14}H_{12}ClIN_2O$  (386.72)  
gelbe Kristalle

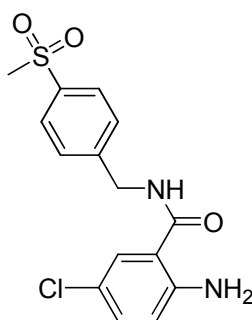
$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 4.35 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $CH_2$ ), 6.56 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.72 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.12-7.14 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.17 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.60 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.67-7.69 (m, 2H, *H*-Aryl), 8.89 (t, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $HN-C=O$ ).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 41.8 ( $CH_2$ ), 96.2 ( $CH$ -Aryl), 114.8 ( $CH$ -Aryl), 117.6 ( $C$ -Aryl), 118.0 ( $C$ -Aryl), 127.2 ( $CH$ -Aryl), 129.5 (2  $CH$ -Aryl), 131.4 ( $C$ -Aryl), 136.9 (2  $CH$ -Aryl), 139.4 ( $C$ -Aryl), 148.6 ( $C$ -Aryl), 167.5 ( $NH-C=O$ ).

**2-Amino-5-chlor-*N*-(4-(methylsulfonyl)benzyl)benzamid {Schl-21269}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosaureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-Methylsulfonylbenzylamin (5.93 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.65 g (61% d. Th.)

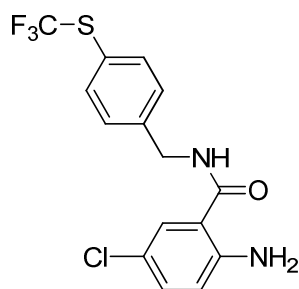
$C_{15}H_{15}ClN_2O_3S$  (338.81)  
weißer Feststoff

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 3.18 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.51 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $CH_2$ ), 6.58 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.74 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.19 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.57 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.65 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.89 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 9.00 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $HN-C=O$ ).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 42.0 ( $CH_2$ ), 43.6 ( $CH_3$ ), 114.5 ( $CH$ -Aryl), 117.7 ( $C$ -Aryl), 118.1 ( $C$ -Aryl), 127.0 (2  $CH$ -Aryl), 127.4 ( $CH$ -Aryl), 127.9 (2  $CH$ -Aryl), 131.7 ( $CH$ -Aryl), 139.2 ( $C$ -Aryl), 145.7 ( $C$ -Aryl), 148.8 ( $C$ -Aryl), 167.7 ( $NH-C=O$ ).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-(trifluormethylsulfanyl)benzyl)benzamid {Schl-21271}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.00 g, 5.10 mmol) und 4-(Trifluormethylsulfanyl)benzylamin (1.00 g, 5.10 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 412 mg (22% d. Th.)

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS (360.78)  
weißer Feststoff

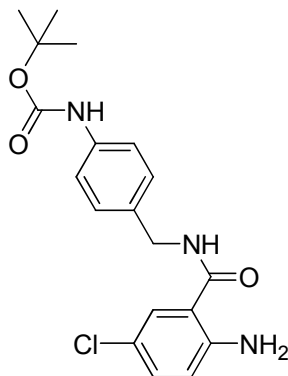
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 4.47 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.58 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.74 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 7.18 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.46 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, H-Aryl), 7.64 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.68 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, H-Aryl), 8.97 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 41.8 (CH<sub>2</sub>), 114.6 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 120.8 (C-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 131.5 (C-Aryl), 136.1 (2 CH-Aryl), 143.5 (C-Aryl), 148.7 (C-Aryl), 167.6 (NH-C=O).

Der CF<sub>3</sub>-Kohlenstoff ist im Spektrum überlagert.

**tert-Butyl-4-((2-amino-5-chlorbenzoylamino)methyl)phenylcarbamat {Schl-21276}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.38 g, 7.00 mmol) und *tert*-Butyl-4-(aminomethyl)phenylcarbamate (2.02 g, 9.10 mmol) hergestellt.

Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.78 g (59% d. Th.)

$C_{19}H_{22}ClN_3O_3$  (375.85)  
weißer Feststoff

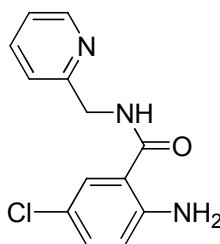
**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.47 (s, 9H, 3  $CH_3$ ), 4.33 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 6.55 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.72 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.15 (dd, 1H,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^4J = 3.1$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.19 (d, 2H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.39 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.58 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.81 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $HN-C=O$ ), 9.25 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 28.0 (3  $CH_3$ ), 41.8 ( $CH_2$ ), 78.8 (O-C-( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 115.2 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (2 CH-Aryl), 127.2 (C-Aryl), 127.6 (3 CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 133.0 (C-Aryl), 138.1 (C-NH-Boc), 148.5 (C-Aryl), 152.7 (NH-C=O), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid {Schl-21277}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und (2-Pyridylmethyl)amin (3.47 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.03 g (49% d. Th.)

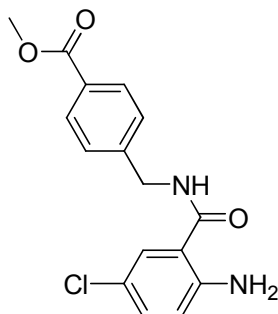
$C_{13}H_{12}ClN_3O$  (261.71)  
weiße Kristalle

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 4.51 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $CH_2$ ), 6.57 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.74 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.18 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.23-7.27 (m, 1H,  $H$ -Aryl), 7.32 (d, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.67 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.75 (dt, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.50-8.52 (m, 1H,  $H$ -Aryl), 8.95 (t, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 41.8 ( $CH_2$ ), 114.6 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (C-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 131.5 (CH-Aryl), 136.1 (2 CH-Aryl), 143.5 (C-Aryl), 148.7 (C-Aryl), 167.6 (NH-C=O).

**Methyl-4-((2-amino-5-chlorbenzoylamino)methyl)benzoat {Schl-21282}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und Methyl-4-(aminomethyl)benzoat (4.02 g, 24.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.55 g (58% d. Th.)

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (318.75)

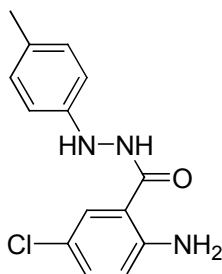
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.49 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.59 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.74 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 7.18 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.45 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, H-Aryl), 7.64 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.93 (d, 2H, <sup>4</sup>J = 8.4 Hz, H-Aryl), 8.98 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, HN-C=O).

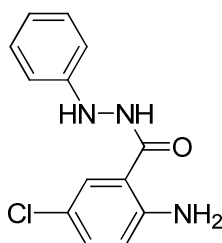
**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 42.0 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 114.7 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 127.3 (2 CH-Aryl), 128.0 (C-Aryl), 129.1 (2 CH-Aryl), 131.5 (C-Aryl), 145.2 (C-COO-CH<sub>3</sub>), 148.7 (C-Aryl), 166.9 (NH-C=O), 167.6 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N'-p-tolylbenzohydrazid {Schl-21283}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und *p*-Tolylhydrazin (3.91 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

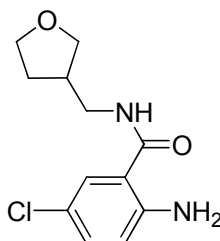
Ausbeute: 1.16 g (52% d. Th.)

 $C_{14}H_{14}ClN_3O$  (275.73)  
gelbe Kristalle $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz) $\delta_H$  (ppm): 2.18 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.49 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.70 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 6.76 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, *H*-Aryl), 6.96 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz, *H*-Aryl), 7.21 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.60 (br, m, 1H,  $HN-NH=CO$ ), 7.70 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 10.15 (s, 1H,  $HN-NH-C=O$ ). $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz) $\delta_C$  (ppm): 20.0 ( $CH_3$ ), 112.5 (2 CH-Aryl), 113.6 (CH-Aryl), 117.7 (C-Aryl), 118.0 (C-Aryl), 127.1 (2 CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 131.8 (C-Aryl), 147.2 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.5 ( $NH-C=O$ ).**2-Amino-5-chlor-*N*'-phenylbenzohydrazid {Schl-21285}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und Phenylhydrazin (3.46 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.33 g (64% d. Th.)

 $C_{13}H_{12}ClN_3O$  (261.71)  
gelber Feststoff $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz) $\delta_H$  (ppm): 6.50 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.70-6.79 (m, 4H,  $CH_2$ ), 7.13-7.17 (m, 2H,  $CH_2$ ), 7.22 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.71 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 10.17 (br, m, 1H,  $HN-NH=CO$ ), 10.20 (s, 1H,  $HN-NH-C=O$ ). $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz) $\delta_C$  (ppm): 112.2 (2 CH-Aryl), 113.5 (CH-Aryl), 117.7 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 118.5 (CH-Aryl), 127.1 (C-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 131.8 (CH-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 149.4 (C-Aryl), 167.6 ( $NH-C=O$ ).

**2-Amino-5-chlor-N-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)benzamid {Schl-21291}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und Tetrahydrofurfurylamin (3.24 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 858 mg (42% d. Th.)

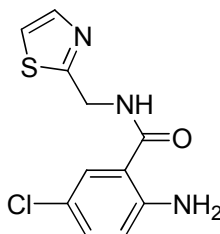
$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$  (254.71)  
gelber Feststoff

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.53-1.61 (m, 1H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 1.77-1.94 (m, 3H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 3.19-3.31 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3.62 (dd, 1H,  $^2J = 14.4$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 3.77 (dd, 1H,  $^2J = 14.4$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 3.95 (p, 1H,  $^3J = 6.4$  Hz, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 8.50 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.71 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.15 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.54 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.39 (t, 1H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 33.8 (*C*-Tetrahydrofurfuryl), 38.2 (*C*-Tetrahydrofurfuryl), 38.8 ( $CH_2$ ), 67.8 (*C*-Tetrahydrofurfuryl), 75.0 (*C*-Tetrahydrofurfuryl), 118.9 (*C*-Aryl), 119.3 ( $CH$ -Aryl), 124.4 ( $CH$ -Aryl), 125.6 (*C*-Aryl), 133.0 (*C*-Aryl), 147.9 ( $CH$ -Aryl), 170.3 ( $NH-C=O$ ).

**2-Amino-5-chlor-N-(thiazol-2-ylmethyl)benzamid {Schl-21292}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.00 g, 5.00 mmol) und (Thiazol-2-ylmethyl)amin (1.00 g, 8.75 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 594 mg (52% d. Th.)

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>OS (267.73)  
gelbe Kristalle

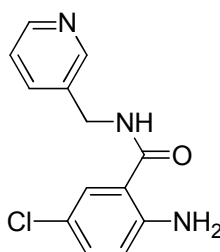
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 4.69 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.61 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.75 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.20 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.61-7.62 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.73 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3.3 Hz, *H*-Aryl), 9.22 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 40.5 (CH<sub>2</sub>), 114.3 (CH-Aryl), 117.6 (CH-Aryl), 118.1 (C-Aryl), 119.9 (CH-Aryl), 127.2 (C-Aryl), 131.7 (CH-Aryl), 142.0 (CH-Aryl), 148.7 (C-Aryl), 167.7 (NH-C=O), 169.4 (S-C=N).

**2-Amino-5-chlor-N-(pyridin-3-ylmethyl)benzamid {Schl-21293}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und (3-Pyridylmethyl)amin (3.46 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.16 g (55% d. Th.)

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O (261.71)  
weiße Kristalle

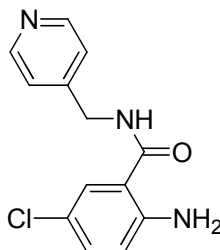
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 4.43 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.57 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.35 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, *H*-Aryl), 7.61 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.72 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, *H*-Aryl), 8.46 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, *H*-Aryl), 8.55 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, *H*-Aryl), 8.93 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 40.0 (CH<sub>2</sub>), 114.7 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 123.3 (C-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 131.5 (CH-Aryl), 134.9 (CH-Aryl), 135.0 (C-Aryl), 147.9 (CH-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 148.8 (CH-Aryl), 167.6 (NH-C=O).



**2-Amino-5-chlor-N-(pyridin-4-ylmethyl)benzamid {Schl-21295}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.6 g, 8.0 mmol) und (4-Pyridylmethyl)amin (3.46 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.34 g (64% d. Th.)

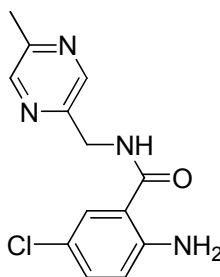
C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O (261.71)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.43 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.57 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.74 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.19 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.30 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz, *H*-Aryl), 7.66 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 8.50 (dd, 2H,  $^3J = 4.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.97 (t,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 41.4 (CH<sub>2</sub>), 114.6 (CH-Aryl), 117.7 (C-Aryl), 118.0 (C-Aryl), 122.0 (2 CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 131.6 (CH-Aryl), 148.4 (C-Aryl), 148.7 (C-Aryl), 149.4 (2 CH-Aryl), 167.8 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-((5-methylpyrazin-2-yl)methyl)benzamid {Schl-21296}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und (5-Methylpyrazin-2-yl)methylamin (3.94 g, 32.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 787 mg (36% d. Th.)

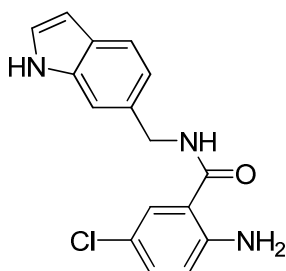
C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O (276.72)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.51 (d, 2H,  $^3J = 5.7$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.56 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.18 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.64 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.47 (d, 2H,  $^3J = 6.0$  Hz, *H*-Aryl), 8.97 (t, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 20.6 (CH<sub>3</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 114.7 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (C-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 131.5 (CH-Aryl), 142.0 (CH-Aryl), 143.1 (CH-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 150.8 (C-Aryl), 151.6 (C-Aryl), 167.7 (NH-C=O).

***N*-((1*H*-Indol-6-yl)methyl)-2-amino-5-chlorbenzamid {Schl-21303}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosaureanhydrid (1.00 g, 5.00 mmol) und (1*H*-Indol-6-yl)methylamin (1.00 g, 6.70 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 952 mg (64% d. Th.)

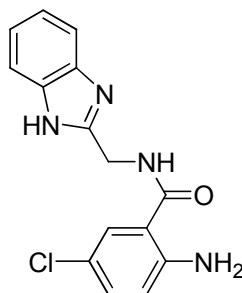
C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O (299.75)  
rosa Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.48 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz, CH<sub>2</sub>), 8.58 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.39 (s, 1H, *H*-Aryl), 6.73 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.07 (dd, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.16 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.31 (t, 1H,  $^4J = 2.7$  Hz, *H*-Aryl), 7.34 (d, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz, *H*-Aryl), 7.47 (s, 1H, *H*-Aryl), 8.61 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 8.84 (t, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz, HN-C=O), 11.00 (s, 1H, NH-Aryl).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 42.7 (CH<sub>2</sub>), 100.8 (CH-Aryl), 111.0 (CH-Aryl), 115.4 (CH-Aryl), 117.6 (CH-Aryl), 117.9 (C-Aryl), 118.7 (C-Aryl), 121.0 (CH-Aryl), 125.4 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 127.4 (C-Aryl), 129.7 (C-Aryl), 131.2 (CH-Aryl), 134.9 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 167.2 (NH-C=O).

**N-((1H-Benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2-amino-5-chlorbenzamid {Schl-21306}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und (1H-Benzo[d]imidazol-2-ylmethyl)amin (3.32 g, 22.7 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.09 g (45% d. Th.)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O (300.74)

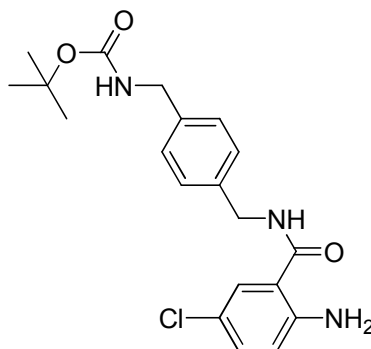
weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 4.64 (d, 2H,  $^3J = 5.6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.63 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.75 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, H-Aryl), 7.12-7.16 (m, 2H, H-Aryl), 7.20 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, H-Aryl), 7.49-7.51 (m, 2H, H-Aryl), 7.72 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, H-Aryl), 9.00 (t, 1H,  $^3J = 5.5$  Hz HN-C=O), 12.22 (br, s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 37.4 (CH<sub>2</sub>), 114.7 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (2 CH-Aryl), 121.3 (3 CH-Aryl), 127.7 (2 CH-Aryl), 131.6 (2 C-Aryl), 148.7 (C-Aryl), 152.3 (C-Aryl), 167.9 (NH-C=O).

**tert-Butyl-4-((2-amino-5-chlorbenzoylamino)methyl)benzylcarbamate {Schl-21309}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.20 g, 6.00 mmol) und *tert*-Butyl-4-(aminomethyl)benzylcarbamate (1.80 g, 7.80 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.51 g (65% d. Th.)

$C_{20}H_{24}ClN_3O_3$  (389.88)  
weißer Feststoff

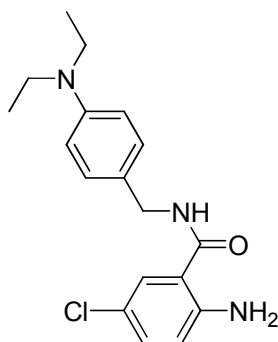
**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.39 (s, 9H, 3  $CH_3$ ), 4.09 (d, 2H,  $^3J = 6.0$  Hz,  $CH_2$ ), 4.38 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 6.55 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.73 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.15-7.26 (m, 5H,  $H$ -Aryl), 7.33 (t, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $HN-C=O$ ), 7.61 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.86 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 28.1 (3  $CH_3$ ), 41.0 ( $CH_2$ ), 43.0 ( $CH_2$ ), 77.6 (O- $C-(CH_3)_3$ ), 115.1 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (CH-Aryl), 126.8 (2 CH-Aryl), 127.0 (2 CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 138.5 (C-NH-Boc), 148.6 (C-Aryl), 155.6 (NH-C=O), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-(diethylamino)benzyl)benzamid {Schl-21312}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 4-(Aminomethyl)-*N,N*-diethylanilin (3.85 g, 21.6 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 709 mg (27% d. Th.)

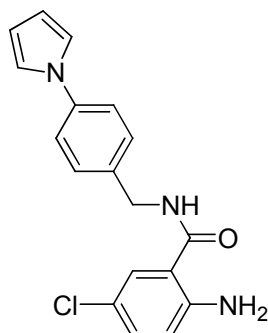
$C_{18}H_{22}ClN_3O$  (331.84)  
gelbe Kristalle

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.06 (t, 6H,  $^3J = 6.7$  Hz, 2  $CH_3$ ), 3.27-3.32 (m, 4H, 2  $CH_2$ ), 4.26 (d, 2H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $CH_2$ ), 6.55 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.61 (d, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 6.71 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.10 (d, 2H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.15 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.57 (s, 1H,  $H$ -Aryl), 8.72 (t, 1H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 12.3 (2  $CH_3$ ), 41.7 ( $CH_2$ ), 43.6 (2  $CH_2$ ), 111.4 (2 CH-Aryl), 115.4 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.8 (CH-Aryl), 125.7 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 131.2 (C-Aryl), 146.3 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 167.2 (NH-C=O).

**N-(4-(1H-Pyrrol-1-yl)benzyl)-2-amino-5-chlorbenzamid {Schl-21320}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (0.90 g, 4.50 mmol) und 4-(1H-Pyrrol-1-yl)benzylamin (1.01 g, 5.85 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.02 g (70% d. Th.)

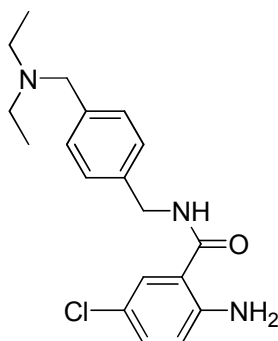
C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O (325.79)  
weiße Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 4.43 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.25 (t, 2H,  $^4J = 2.1$  Hz, *H*-Aryl), 5.58 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.74 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.18 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.32 (t, 2H,  $^4J = 2.1$  Hz, *H*-Aryl), 7.39 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.52 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.63 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 8.92 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 41.7 (CH<sub>2</sub>), 110.2 (2 CH-Aryl), 115.0 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 118.0 (CH-Aryl), 118.8 (2 CH-Aryl), 119.2 (2 CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.4 (2 CH-Aryl), 131.4 (C-Aryl), 136.6 (C-Aryl), 138.6 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.5 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-((diethylamino)methyl)benzyl)benzamid {Schl-21324}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und N-(4-(Aminomethyl)benzyl)-N-ethylethanamin (2.31 g, 12.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.40 g (50% d. Th.)

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O (345.87)  
weißer Feststoff

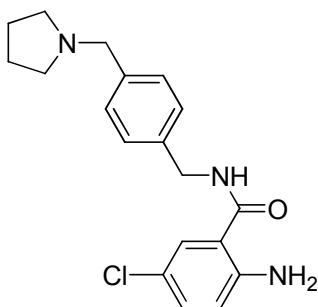
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 0.98 (t, 6H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2 CH<sub>3</sub>), 2.46 (br, m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.52 (br, m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.40 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.58 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.20-7.41 (br, m, 4H, *H*-Aryl), 7.62 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.87 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 15.7 (2 CH<sub>3</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 45.9 (2 CH<sub>2</sub>), 115.0 (CH-Aryl), 117.6 (2 C-Aryl), 117.9 (2 CH-Aryl), 127.0 (2 CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 131.3 (2 C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)benzamid {Schl-21327}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (0.88 g, 4.50 mmol) und (4-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)benzylamin (1.00 g, 5.40 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM / MeOH (5:1).

Ausbeute: 580 mg (37% d. Th.)

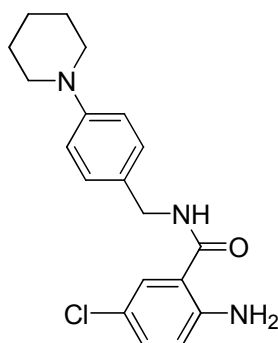
C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O (343.85)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.70-1.74 (m, 4H, 2 Pyrrolidinyl-CH<sub>2</sub>), 2.54 (s, 4H, 2 Pyrrolidinyl-CH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.40 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.58 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.28 (q, 4H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.62 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.89 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 22.9 (2 Pyrrolidinyl-CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 53.2 (2 Pyrrolidinyl-CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH<sub>2</sub>), 115.0 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (2 CH-Aryl), 127.0 (3 CH-Aryl), 127.2 (2 CH-Aryl), 128.6 (C-Aryl), 131.4 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-(piperidin-1-yl)benzyl)benzamid {Schl-21329}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (0.88 g, 4.50 mmol) und 4-(Piperidin-1-yl)benzylamin (1.00 g, 5.40 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.04 g (67% d. Th.)

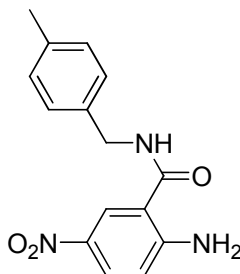
C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O (343.85)  
braune Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.48-1.54 (m, 2H, Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 1.57-1.63 (m, 4H, 2 Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 3.07-3.09 (m, 4H, 2 Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 4.30 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.56 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.72 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 6.87 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, H-Aryl), 7.13-7.17 (m, 3H, H-Aryl), 7.58 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.77 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 23.8 (Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 25.1 (2 Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 49.7 (2 Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 115.2 (CH-Aryl), 115.6 (2 CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (C-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.0 (2 CH-Aryl), 129.3 (C-Aryl), 131.2 (CH-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 150.6 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O).

**2-Amino-N-(4-methylbenzyl)-5-nitrobenzamid {Schl-21331}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5 Nitroisatosäureanhydrid (2.08 g, 10.0 mmol) und 4-Methylbenzylamin (3.64 g, 30.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.97 g (69% d. Th.)

$C_{15}H_{15}N_3O_3$  (285.30)  
gelber Feststoff

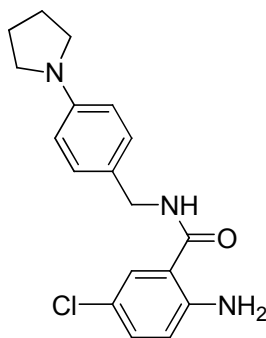
**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.28 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.40 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 6.81 (d, 1H,  $^3J = 9.3$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.13-7.23 (m, 4H,  $H$ -Aryl), 7.79 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 8.02 (dd, 1H,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.57 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 9.22 (t, 1H,  $^3J = 5.6$  Hz,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 20.5 ( $CH_3$ ), 42.1 ( $CH_2$ ), 112.5 (CH-Aryl), 115.8 (CH-Aryl), 125.6 (C-Aryl), 127.2 (2 CH-Aryl), 128.7 (3 CH-Aryl), 134.8 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 136.2 (C-Aryl), 155.3 (C-Aryl), 167.0 (NH-C=O).

**2-Amino-5-chlor-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)benzamid {Schl-21339}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (0.95 g, 4.90 mmol) und 4-(Pyrrolidin-1-yl)benzylamin (1.04 g, 5.88 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.08 g (67% d. Th.)

$C_{18}H_{20}ClN_3O$  (329.82)  
braune Kristalle

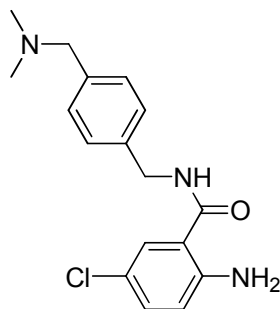
**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.91-1.95 (m, 4H, 2 Pyrrolidinyl- $CH_2$ ), 3.16-3.20 (m, 4H, 2 Pyrrolidinyl- $CH_2$ ), 4.28 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $CH_2$ ), 6.49 (d, 2H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $H$ -Aryl), 6.54 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.71 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.11-7.16 (m, 3H,  $H$ -Aryl), 7.56 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.73 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 24.7 (2 Pyrrolidinyl- $CH_2$ ), 41.8 ( $CH_2$ ), 47.3 (2 Pyrrolidinyl- $CH_2$ ), 111.3 (2 CH-Aryl), 115.4 (CH-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.8 (C-Aryl), 125.9 (CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.3 (2 CH-Aryl), 131.2 (C-Aryl), 146.7 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 167.2 (NH-C=O).



**2-Amino-5-chlor-N-(4-((dimethylamino)methyl)benzyl)benzamid {Schl-21344}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 5 aus 5-Chlorisatosäureanhydrid (1.58 g, 8.00 mmol) und 1-(4-(Aminomethyl)phenyl)-*N,N*-dimethylmethanamin (1.57 g, 9.60 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.22 g (48% d. Th.)

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O (317.81)  
weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

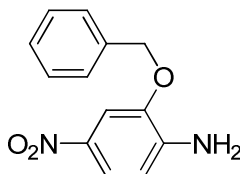
$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.15 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.40 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.58 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 7.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.23-7.28 (br, m, 4H, *H*-Aryl), 7.62 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.88 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 41.9 (CH<sub>2</sub>), 44.6 (2 CH<sub>3</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 115.0 (C-Aryl), 117.6 (C-Aryl), 117.9 (CH-Aryl), 127.0 (2 CH-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 138.2 (C-Aryl), 148.6 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O).

## 6.5 Darstellung verschiedener Vorstufen

### 2-(Benzyloxy)-4-nitroanilin {Schl-21148} (105)



Analog einer Vorschrift von *Satyam et al.*<sup>[17]</sup> wurde 2-Amino-5-nitrophenol (3.85 g, 25.0 mmol) in Aceton gelöst und  $K_2CO_3$  (6.90 g, 50.0 mmol) in einer Portion hinzugegeben. Anschließend wurde Benzylbromid (4.28 g, 25.0 mmol) langsam zugetropft und 9 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes auf RT wurde der gebildete orangefarbene Niederschlag abgetrennt und aus EtOAc umkristallisiert.

Ausbeute: 4.39 g (72% d. Th.)

$C_{13}H_{12}N_2O_3$  (244.25)  
gelber Feststoff

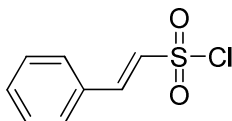
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 5.15 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.68 (d, 1H,  $^3J = 8.7$  Hz, *H*-Aryl), 7.37-7.47 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.77 (d, 1H,  $^4J = 2.3$  Hz, *H*-Aryl), 7.83 (dd, 1H,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz, *H*-Aryl).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 70.8 ( $CH_2$ ), 111.8 (CH-Aryl), 118.2 (CH-Aryl), 138.9 (CH-Aryl), 127.1 (2 CH-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 138.9 (C-Aryl), 143.4 (C-Aryl), 148.3 (C-Aryl).

### (*E*)-2-Phenylethensulfonylchlorid {Schl-21156}



Analog einer Vorschrift von *Reddy et al.*<sup>[18]</sup> wurde Sulfurylchlorid (33.7 g, 25.0 mol) unter Inertgasbedingungen tropfenweise zu auf 0 °C gekühltem abs. DMF gegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde der Reaktionsansatz auf RT erwärmt und weitere 0.5 h bei RT gerührt. Styren (14.4 mL, 12.5 mol) wurde portionsweise hinzugefügt und 3 h bei 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde der gesamte Ansatz in eine Eis-Wasser-Mischung gegeben und die gebildete ölige Phase mit  $Et_2O$  extrahiert (3 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus  $Et_2O$  umkristallisiert.

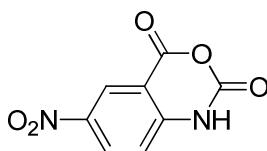
Ausbeute: 11.4 g (22% d. Th.)

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>2</sub>S (202.66)  
gelbe Kristalle

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 5.32 (m, 1H, CH), 7.34-7.37 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.78 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 15.2 Hz, CH).

**6-Nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion {Schl-21262} (127)**



Analog einer Vorschrift von *Selvakumar et al.*<sup>[19]</sup> wurde Isatosäureanhydrid (4.89 g, 30.0 mmol) in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst, auf 0 °C abgekühlt und KNO<sub>3</sub> (3.03 g, 30.0 mmol) portionsweise hinzugegeben. Anschließend wurde der Reaktionsansatz 15 min bei RT gerührt und in eine Eis-Wasser-Mischung gegeben. Der gebildete Niederschlag wurde abgetrennt und aus EtOH umkristallisiert.

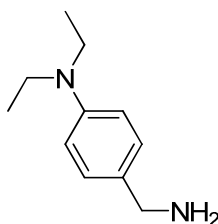
Ausbeute: 5.33 g (85% d. Th.)

C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (208.13)  
gelber Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 7.31 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 8.52 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, H-Aryl), 8.56-8.57 (m, 1H, H-Aryl), 12.32 (s, 1H, HN-C=O).

**4-(Aminomethyl)-N,N-diethylanilin {Schl-21310}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 8 aus 4-Diethylaminobenzonitril (4.00 g, 23.0 mmol) und LiAlH<sub>4</sub> (1.74 g, 46.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.94 g (96% d. Th.)

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (178.27)  
gelbes Öl

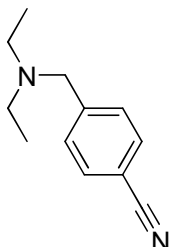
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.06 (t, 6H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2 CH<sub>3</sub>), 1.55 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.29 (q, 4H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2 CH<sub>2</sub>), 3.57 (br, s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.60 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, H-Aryl), 7.09 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, H-Aryl).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $\text{d}_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 12.2 (2  $\text{CH}_3$ ), 43.6 (2  $\text{CH}_2$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 111.6 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 127.9 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 130.9 ( $\text{C-Aryl}$ ), 145.9 ( $\text{C-Aryl}$ ).

**4-((Diethylamino)methyl)benzonitril {Schl-21315} (180)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 9 aus 4-(Brommethyl)benzonitril (3.92 g, 20.0 mmol) und Diethylamin (1.46 g, 22.0 mmol) unter Zugabe von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.1 g, 80.0 mmol) und NaI (0.30 g, 2.00 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.70 g (98% d. Th.)

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$  (188.27)

gelbes Öl

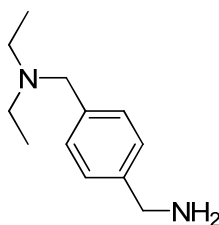
**$^1\text{H}$ -NMR** (DMSO- $\text{d}_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 0.96 (t, 6H,  $^3J = 7.1$  Hz, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (q, 4H,  $^3J = 7.1$  Hz, 2  $\text{CH}_2$ ), 3.5 (br, s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.51 (d, 2H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ), 7.76 (d, 2H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $\text{d}_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 11.6 (2  $\text{CH}_3$ ), 46.4 (2  $\text{CH}_2$ ), 56.4 ( $\text{CH}_2$ ), 109.2 ( $\text{C-Aryl}$ ), 118.6 (CN) 129.0 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 131.9 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 146.4 ( $\text{C-Aryl}$ ).

**N-(4-(Aminomethyl)benzyl)-N-ethylethanamin {Schl-21319} (184)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 8 aus 4-((Diethylamino)methyl)benzonitril (3.75 g, 19.9 mmol) und  $\text{LiAlH}_4$  (1.51 g, 40.0 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.40 g (63% d. Th.)

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2$  (192.30)

gelbes Öl

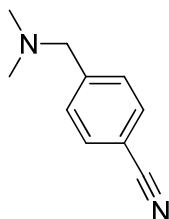
**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $\text{d}_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 0.96 (t, 6H,  $^3J = 7.1$  Hz, 2  $\text{CH}_3$ ), 1.73 (br, s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.43 (q, 4H,  $^3J = 7.1$  Hz, 2  $\text{CH}_2$ ), 3.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.68 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.23 (q, 4H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $\text{d}_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 11.6 (2  $\text{CH}_3$ ), 45.3 ( $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 45.9 (2  $\text{CH}_2$ ), 56.6 ( $\text{CH}_2$ ), 126.6 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.1 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 137.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 142.3 ( $\text{C-Aryl}$ ).

**4-((Dimethylamino)methyl)benzonitril {Schl-21321} (179)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 9 aus 4-(Brommethyl)benzonitril (3.92 g, 20.0 mmol) und Dimethylamin (0.99 g, 22 mmol) unter Zugabe von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.1 g, 80 mmol) und NaI (0.30 g, 2.00 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.10 g (97% d. Th.)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$  (160.22)  
gelbes Öl

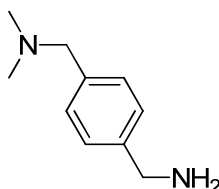
**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $\text{d}_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.14 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 3.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.48 (d, 2H,  $^3J = 8.1$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ), 7.77 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $\text{d}_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 44.8 (2  $\text{CH}_3$ ), 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 109.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 118.7 (CN) 129.3 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 132.0 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 144.9 ( $\text{C-Aryl}$ ).

**1-(4-(Aminomethyl)phenyl)-*N,N*-dimethylmethanamin {Schl-21325} (183)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 8 aus 4-((Dimethylamino)methyl)benzonitril (3.07 g, 19.2 mmol) und  $\text{LiAlH}_4$  (1.46 g, 38.4 mmol) hergestellt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.59 g (50% d. Th.)

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2$  (164.25)  
gelbes Öl

**$^1\text{H}$ -NMR** (DMSO- $\text{d}_6$ , 400.0 MHz)

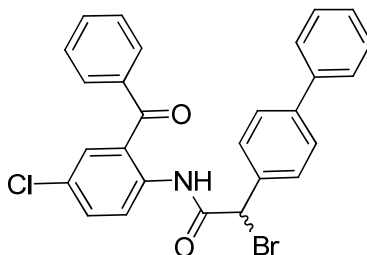
$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.12 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 3.34 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.69 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.19 (d, 2H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.26 (d, 2H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $H$ -Aryl).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $\text{d}_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 44.8 (2  $\text{CH}_3$ ), 45.3 ( $\text{CH}_2$ ), 63.1 ( $\text{CH}_2$ ), 126.6 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 128.3 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 136.6 ( $\text{C}$ -Aryl). 142.7 ( $\text{C}$ -Aryl).

## 6.6 Darstellung von 2-Aryl-2-halogenessigsäureamiden

### (R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(biphenyl-4-yl)-2-bromacetamid {Schl-21068} (86)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 4 aus (R,S)-2-(Biphenyl-4-yl)-2-bromessigsäure (1.64 g, 5.30 mmol) und 2-Amino-5-chlorbenzophenon (1.23 g, 5.30 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.74 mL, 5.30 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/Isohexan (2:3).

Ausbeute: 641 mg (24% d. Th.)

$C_{27}H_{19}BrClNO_2$  (504.80)

gelber Feststoff

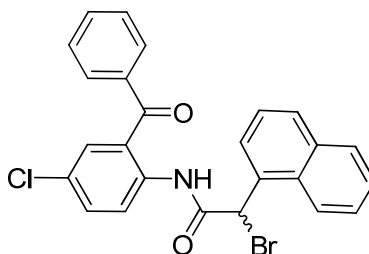
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 5.52 (s, 1H, CH), 7.33-7.46 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.51-7.55 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.56-7.58 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.61-7.68 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.72-7.75 (m, 2H, *H*-Aryl), 8.61 (d, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz, *H*-Aryl), 11.74 (s, 1H, HN-C=O).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 51.1 (CH), 123.0 (C-Aryl), 127.1 (2 CH-Aryl), 127.6 (C-Aryl), 127.7 (2 CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 130.0 (2 CH-Aryl), 132.8 (CH-Aryl), 133.1 (CH-Aryl), 133.9 (CH-Aryl), 135.4 (CH-Aryl), 135.5 (CH-Aryl), 137.7 (C-Aryl), 138.0 (C-Aryl), 138.2 (C-Aryl), 140.3 (C-Aryl), 142.2 (C-Aryl), 166.9 (NH-C=O), 198.0 (C=O).

### (R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-brom-2-(naphthalen-1-yl)acetamid {Schl-21071} (85)

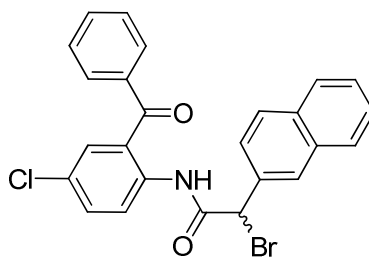


Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 4 aus (R,S)-2-Brom-2-(naphthalen-1-yl)essigsäure (1.68 g, 5.93 mmol) und 2-Amino-5-chlorbenzophenon (1.37 g, 5.93 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.83 mL, 5.93 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit EtOAc/Isohexan (1:6).

Ausbeute: 1.70 g (60% d. Th.)

 $C_{25}H_{17}BrClNO_2$  (478.77)  
gelber Feststoff $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300.1 MHz) $\delta_H$  (ppm): 6.20 (s, 1H, CH), 7.47-7.58 (m, 7H, H-Aryl), 7.60-7.78 (m, 4H, H-Aryl), 7.83-7.90 (m, 2H, H-Aryl), 8.17 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, H-Aryl), 8.60-8.63 (m, 1H, H-Aryl), 11.66 (s, 1H, HN-C=O). $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz) $\delta_C$  (ppm): 60.0 (CH), 123.0 (C-Aryl), 123.2 (C-Aryl), 125.3 (CH-Aryl), 125.6 (CH-Aryl), 126.2 (CH-Aryl), 127.0 (CH-Aryl), 127.1 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 129.0 (CH-Aryl), 129.9 (2 CH-Aryl), 130.3 (CH-Aryl), 130.6 (CH-Aryl), 132.3 (CH-Aryl), 132.6 (CH-Aryl), 133.0 (C-Aryl), 133.8 (C-Aryl), 134.0 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 167.1 (NH-C=O) 197.4 (C=O).

**(R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-brom-2-(naphthalen-2-yl)acetamid** {Schl-21076}  
**(84)**

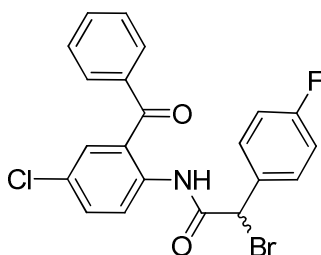


Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 4 aus (R,S)-Brom-2-(naphthalen-2-yl)essigsäure (2.93 g, 11.0 mmol) und 2-Amino-5-chlorbenzophenon (2.55 g, 11.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.53 mL, 11.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit EtOAc/Isohexan (1:6).

Ausbeute: 3.07 g (58% d. Th.)

 $C_{25}H_{17}BrClNO_2$  (478.77)  
gelber Feststoff $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300.1 MHz) $\delta_H$  (ppm): 5.65 (s, 1H, CH), 7.48-7.57 (br, m, 6H, H-Aryl), 7.62-7.75 (m, 4H, H-Aryl), 7.81-7.87 (m, 3H, H-Aryl), 8.00 (s, 1H, H-Aryl), 8.60 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, H-Aryl), 11.75 (s, 1H, HN-C=O). $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz) $\delta_C$  (ppm): 62.4 (CH), 123.0 (C-Aryl), 124.7 (CH-Aryl), 125.4 (CH-Aryl), 126.3 (CH-Aryl), 126.9 (CH-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 128.2 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 129.0 (CH-Aryl), 130.0 (2 CH-Aryl), 132.7 (CH-Aryl), 133.0 (CH-Aryl), 133.1 (C-Aryl), 133.5 (C-Aryl), 133.7 (C-Aryl), 133.9 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 138.0 (C-Aryl), 166.8 (NH-C=O) 198.0 (C=O).



**(R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-brom-2-(4-fluorophenyl)acetamid {Schl-21081} (80)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 4 aus (R,S)-2-Brom-2-(4-(trifluormethyl)-phenyl)essigsäure (3.02 g, 12.0 mmol) und 2-Amino-5-chlorbenzophenon (2.78 g, 11.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.67 mL, 12.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit EtOAc/Isohexan (1:6).

Ausbeute: 2.85 g (53% d. Th.)

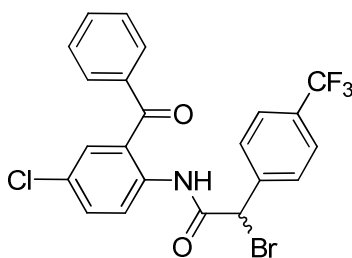
C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>BrClNO<sub>2</sub> (446.70)  
gelber Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 5.45 (s, 1H, CH), 7.03-7.12 (m, 2H, H-Aryl), 7.50-7.57 (br, m, 6H, H-Aryl), 7.63-7.68 (m, 1H, H-Aryl), 7.72-7.74 (m, 2H, H-Aryl), 8.58 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, H-Aryl), 11.69 (s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 61.3 (CH), 115.8 (CH-Aryl), 116.1 (C-Aryl), 122.9 (CH-Aryl), 125.4 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 129.7 (CH-Aryl), 129.8 (CH-Aryl), 129.9 (2 CH-Aryl), 132.4 (CH-Aryl), 132.8 (C-Aryl), 133.1 (CH-Aryl), 133.9 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 163.1 (d, <sup>1</sup>J = 249.2 Hz, CF), 166.6 (NH-C=O), 198.0 (C=O).

**(R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-brom-2-(4-(trifluormethyl)phenyl)acetamid {Schl-21086} (83)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 4 aus (R,S)-2-Brom-2-(4-(trifluormethyl)-phenyl)essigsäure (2.20 g, 7.30 mmol) und 2-Amino-5-chlorbenzophenon (1.69 g, 7.30 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.02 mL, 7.30 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit EtOAc/Isohexan (1:10).

Ausbeute: 2.37 g (65% d. Th.)

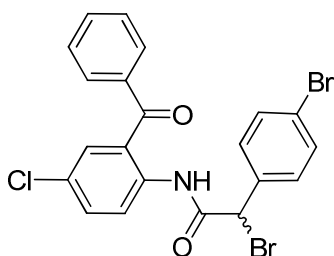
C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>BrClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (496.70)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 5.51 (s, 1H, CH), 7.52-7.58 (br, m, 4H, *H*-Aryl), 7.64-7.70 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.73 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, *H*-Aryl), 8.57 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 11.76 (s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125.8 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 61.0 (CH), 122.9 (CH-Aryl), 125.3 (C-Aryl), 125.9 (q, <sup>1</sup>*J* = 272.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 128.3 (2 CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 129.9 (3 CH-Aryl), 131.3 (q, <sup>2</sup>*J* = 32.7 Hz, C-CF<sub>3</sub>), 132.9 (2 CH-Aryl), 133.2 (C-Aryl), 134.0 (2 CH-Aryl), 137.5 (C-Aryl), 137.8 (C-Aryl), 140.2 (C-Aryl), 166.1 (NH-C=O) 198.2 (C=O).

**(*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-brom-2-(4-bromphenyl)acetamid {Schl-21089} (82)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 4 aus (*R,S*)-Brom-2-(4-bromphenyl)essigsäure (3.12 g, 10.0 mmol) und 2-Amino-5-chlorbenzophenon (2.34 g, 10.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.39 mL, 10.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit EtOAc/Isohexan (1:10).

Ausbeute: 3.16 g (62% d. Th.)

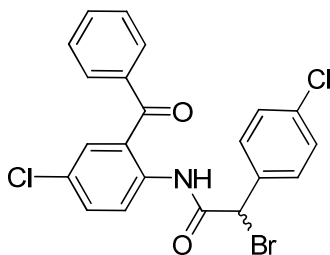
C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>ClNO<sub>2</sub> (507.60)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 5.42 (s, 1H, CH), 7.41-7.45 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.49-7.57 (br, m, 6H, *H*-Aryl), 7.64-7.68 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.73 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, *H*-Aryl), 8.56 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 11.70 (s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125.8 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 61.3 (CH), 122.9 (C-Aryl) 123.5 (C-Aryl), 125.3 (CH-Aryl), 128.5 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 129.5 (2 CH-Aryl), 130.0 (2 CH-Aryl), 132.1 (2 CH-Aryl), 132.9 (CH-Aryl), 133.1 (CH-Aryl), 134.0 (C-Aryl), 135.5 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 166.3 (NH-C=O) 198.1 (C=O).

**(R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-brom-2-(4-chlorophenyl)acetamid {Schl-21155} (81)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 4 aus (*R,S*)-2-Brom-2-(4-chlorophenyl)essigsäure (3.75 g, 14.0 mmol) und 2-Amino-5-chlorbenzophenon (3.24 g, 14.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.92 mL, 21.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit EtOAc/Isohexan (1:10).

Ausbeute: 1.92 g (30% d. Th.)

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>BrCl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (463.15)

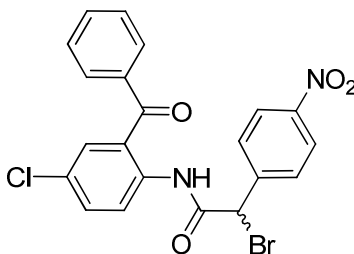
gelber Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 5.43 (s, 1H, CH), 7.34-7.37 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.47-7.50 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.52-7.57 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.64-7.68 (br, m, 1H, *H*-Aryl), 7.72-7.74 (m, 2H, *H*-Aryl), 8.57 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, *H*-Aryl), 11.71 (s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 61.2 (CH), 122.9 (C-Aryl), 125.3 (C-Aryl), 128.5 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 129.2 (4 CH-Aryl), 130.0 (CH-Aryl), 132.9 (CH-Aryl), 133.1 (CH-Aryl), 134.0 (2 CH-Aryl), 135.0 (C-Aryl), 135.3 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 166.4 (NH-C=O) 198.1 (C=O).

**(R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-brom-2-(4-nitrophenyl)acetamid {Schl-21162}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 4 aus (*R,S*)-2-Brom-2-(4-nitrophenyl)essigsäure (2.78 g, 10.0 mmol) und 2-Amino-5-chlorbenzophenon (2.32 g, 10.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (2.09 mL, 15.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit MTBE/Isohexan (1:5)

Ausbeute: 2.45 g (52% d. Th.)

$C_{21}H_{14}BrClN_2O_4$  (473.70)  
gelber Feststoff

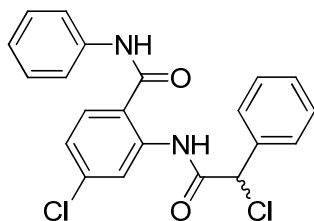
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 5.54 (s, 1H, CH), 7.52-7.56 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.59 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.67 (t, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.72-7.76 (m, 4H, *H*-Aryl), 8.24 (d, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz, *H*-Aryl), 8.55 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, *H*-Aryl), 11.81 (br, s, 1H, HN-C=O).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 60.5 (CH), 122.9 (CH-Aryl), 124.1 (2 CH-Aryl), 125.3 (C-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (C-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 130.2 (2 CH-Aryl), 133.0 (CH-Aryl), 133.2 (CH-Aryl), 134.0 (CH-Aryl), 137.5 (C-Aryl), 137.7 (C-Aryl), 143.1 (C-Aryl), 148.2 (C-Aryl), 165.6 (NH-C=O), 198.2 (C=O).

**(*R,S*)-4-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-phenylbenzamid {Schl-21097}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6a aus 2-Amino-4-chlor-*N*-phenylbenzamid (0.47 g, 1.90 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.33 mL, 2.09 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.26 mL, 1.90 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit MTBE/Isohexan (2:3).

Ausbeute: 436 mg (57% d. Th.)

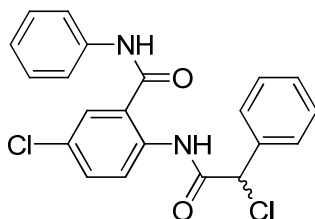
$C_{21}H_{16}Cl_2N_2O_2$  (399.27)  
gelber Feststoff

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 6.00 (s, 1H, CH), 7.16 (t, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, *H*-Aryl), 7.37-7.41 (br, m, 6H, *H*-Aryl), 7.52-7.55 (br, m, 2H, *H*-Aryl), 7.69 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.91 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 8.35 (d, 1H,  $^4J = 1.9$  Hz, *H*-Aryl), 10.60 (br, s, 1H, HN-C=O), 11.53 (br, s, 1H, HN-C=O).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 60.8 (CH), 120.6 (CH-Aryl), 120.9 (2 CH-Aryl), 122.2 (CH-Aryl), 123.5 (CH-Aryl), 124.2 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.7 (CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 130.4 (C-Aryl), 136.2 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 138.2 (C-Aryl), 65.7 (NH-C=O), 166.2 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-phenylbenzamid {Schl-21099} (113)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6a aus 2-Amino-5-chlor-N-phenylbenzamid (0.54 g, 2.20 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.38 mL, 2.42 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.31 mL, 2.20 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit EtOAc/Isohexan (1:8).

Ausbeute: 500 mg (57% d. Th.)

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (399.27)

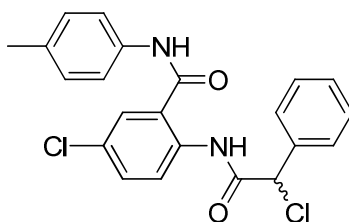
gelber Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 5.98 (s, 1H, CH), 7.16 (br, s, 1H, H-Aryl), 7.38-7.40 (br, m, 5H, H-Aryl) 7.52-7.54 (br, m, 2H, H-Aryl), 7.61-7.70 (m, 3H, H-Aryl), 7.91 (br, s, 1H, H-Aryl), 8.19 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.42 Hz, H-Aryl), 10.67 (br, s, 1H, HN-C=O), 11.10 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 60.6 (CH), 120.8 (2 CH-Aryl), 123.3 (C-Aryl), 124.2 (CH-Aryl), 126.1 (CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 131.3 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 138.2 (C-Aryl), 165.0 (NH-C=O), 165.8 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-p-tolylbenzamid {Schl-21108}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-p-tolylbenzamid (0.78 g, 3.00 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.47 mL, 3.30 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.63 mL, 4.50 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.02 g (82% d. Th.)

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (413.30)

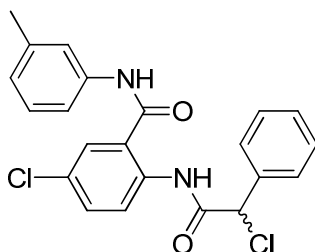
weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.30 (br, s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.00 (s, 1H, CH), 7.19 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, *H*-Aryl), 7.36-7.39 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.51-7.64 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.90 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.1 Hz, *H*-Aryl), 8.21 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, *H*-Aryl), 10.51 (br, s, 1H, HN-C=O), 11.51 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 20.4 (CH<sub>3</sub>), 60.7 (CH), 120.8 (2 CH-Aryl), 123.2 (C-Aryl), 125.8 (C-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.2 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 133.4 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 135.8 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 164.9 (NH-C=O), 165.8 (NH-C=O).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N-m*-tolylbenzamid {Schl-21111}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N-m*-tolylbenzamid (0.70 g, 2.70 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.47 mL, 2.97 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.57 mL, 4.05 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 382 mg (34% d. Th.)

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (413.30)

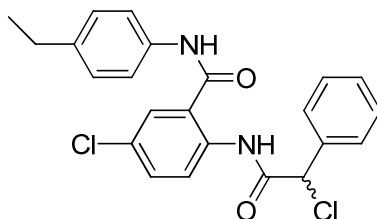
weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.33 (br, s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.00 (s, 1H, CH), 6.98 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, *H*-Aryl), 7.26 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, *H*-Aryl), 7.35-7.40 (br, m, 3H, *H*-Aryl), 7.47-7.54 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.63 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 7.89 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.16-8.20 (m, 1H, *H*-Aryl), 10.49 (br, s, 1H, HN-C=O), 11.22 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 21.1 (CH<sub>3</sub>), 60.7 (CH), 120.8 (2 CH-Aryl), 123.2 (C-Aryl), 125.8 (C-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.2 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 133.4 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 135.8 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 164.9 (NH-C=O), 165.8 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-ethylphenyl)benzamid {Schl-21114}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-ethylphenyl)benzamid (0.44 g, 1.60 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.28 mL, 1.76 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.33 mL, 2.40 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 435 mg (64% d. Th.)

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (427.32)

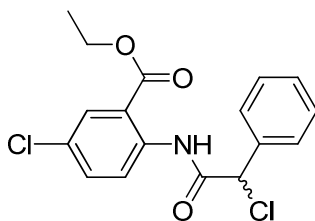
weißer Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.19 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.60 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.99 (s, 1H, CH), 7.22 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, H-Aryl), 7.36-7.40 (m, 3H, H-Aryl), 7.51-7.54 (m, 2H, H-Aryl), 7.58-7.65 (m, 3H, H-Aryl), 7.90 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.21 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, H-Aryl), 10.52 (br, s, 1H, HN-C=O), 11.34 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 15.6 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (CH), 120.9 (2 CH-Aryl), 123.2 (C-Aryl), 125.8 (C-Aryl), 127.4 (3 CH-Aryl), 127.9 (3 CH-Aryl), 128.2 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.3 (C-Aryl), 135.8 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 139.8 (C-Aryl), 164.9 (NH-C=O), 165.8 (NH-C=O).

**(R,S)-Ethyl-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzoat {Schl-21115}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus Ethyl-2-amino-5-chlorbenzoat (0.80 g, 4.00 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.70 mL, 4.40 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.84 mL, 6.00 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 995 mg (71% d. Th.)

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (352.22)

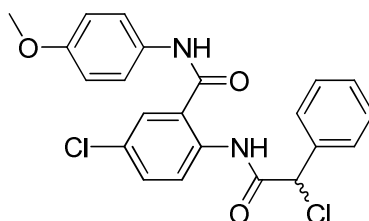
oranger Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 1.30 (t, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4.32 (q, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>), 6.01 (s, 1H, CH), 7.39-7.46 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.54-7.57 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.71 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.7$  Hz, *H*-Aryl), 7.92 (d, 1H,  $^4J = 2.6$  Hz, *H*-Aryl), 8.32 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 11.45 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 13.7 (CH<sub>3</sub>), 60.7 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 119.8 (C-Aryl), 122.8 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 128.0 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 129.0 (CH-Aryl), 129.8 (C-Aryl), 133.6 (CH-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 137.5 (C-Aryl), 165.6 (NH-C=O) 166.0 (RO-C=O).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methoxyphenyl)benzamid** {Schl-21117}

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-methoxyphenyl)benzamid (0.98 g, 3.54 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.62 mL, 3.89 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.71 mL, 5.31 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.01 g (66% d. Th.)

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (429.30)

weißer Feststoff

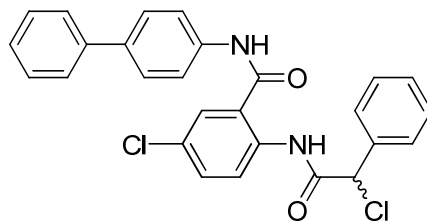
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 3.76 (br, s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.00 (s, 1H, CH), 6.97 (d, 2H,  $^3J = 8.9$  Hz, *H*-Aryl), 7.37-7.39 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.52-7.54 (br, m, 2H, *H*-Aryl), 7.58-7.64 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.91 (d, 1H,  $^4J = 2.1$  Hz, *H*-Aryl), 8.23 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, *H*-Aryl), 10.47 (br, s, 1H, HN-C=O), 11.40 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 55.1 (CH<sub>3</sub>), 60.7 (CH), 113.7 (2 CH-Aryl), 122.5 (2 CH-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 125.6 (C-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.2 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.1 (C-Aryl), 131.3 (C-Aryl), 135.9 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 156.0 (C-Aryl), 164.7 (NH-C=O), 165.8 (NH-C=O).



**(R,S)-N-(Biphenyl-4-yl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21118} (118)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-*N*-(biphenyl-4-yl)-5-chlorbenzamid (1.09 g, 3.10 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.54 mL, 3.41 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.65 mL, 4.65 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.23 g (84% d. Th.)

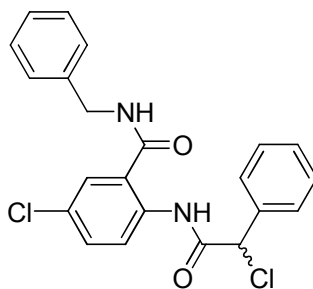
$C_{27}H_{20}Cl_2N_2O_2$  (475.37)  
weißer Feststoff

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 6.00 (br, s, 1H, CH), 7.36-7.49 (m, 5H, *H*-Aryl), 7.52-7.56 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.62-7.73 (br, m, 6H, *H*-Aryl), 7.81 (d, 2H,  $^3J = 8.7$  Hz, *H*-Aryl), 7.93 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.20 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, *H*-Aryl), 10.68 (br, s, 1H, *HN*-C=O), 11.28 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 60.6 (CH), 119.9 (CH-Aryl), 121.1 (C-Aryl), 123.4 (CH-Aryl), 126.2 (CH-Aryl), 126.3 (2 CH-Aryl), 126.7 (2 CH-Aryl), 127.1 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 127.9 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.4 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 135.9 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 137.7 (C-Aryl), 139.5 (C-Aryl), 165.1 (NH-C=O), 169.9 (NH-C=O).

**(R,S)-N-Benzyl-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21122}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-*N*-benzyl-5-chlorbenzamid (1.32 g, 5.10 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.89 mL, 5.61 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.06 mL, 7.65 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.43 g (68% d. Th.)

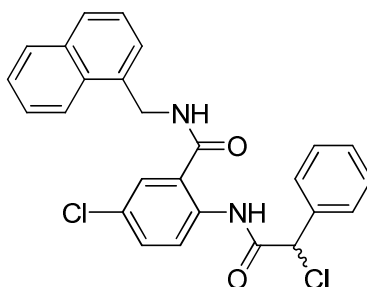
$C_{22}H_{18}Cl_2N_2O_2$  (413.30)  
weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.49 (d, 2H,  $^3J = 5.5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.00 (s, 1H, CH), 7.26-7.42 (br, m, 8H, H-Aryl), 7.50-7.53 (m, 2H, H-Aryl), 7.61 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, H-Aryl), 7.91 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, H-Aryl), 8.38 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, H-Aryl), 9.48 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, HN-C=O), 12.1 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 42.6 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.0 (CH-Aryl), 127.3 (2 CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.3 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 138.5 (CH-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.5 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(naphthalen-1-ylmethyl)benzamid**  
**{Schl-21125}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(naphthalen-1-ylmethyl)benzamid (1.34 g, 4.30 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.75 mL, 4.73 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.89 mL, 6.45 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.60 g (80% d. Th.)

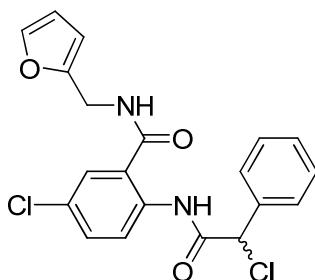
C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (463.36)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.97 (d, 2H,  $^3J = 5.4$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.00 (s, 1H, CH), 7.39-7.42 (m, 3H, H-Aryl), 7.48-7.62 (m, 7H, H-Aryl), 7.88-7.91 (m, 2H, H-Aryl), 7.96-8.00 (m, 1H, H-Aryl), 8.16-8.19 (m, 1H, H-Aryl), 8.39 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, H-Aryl), 9.50 (t, 1H,  $^3J = 5.4$  Hz, HN-C=O), 12.11 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 40.8 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 123.3 (CH-Aryl), 125.3 (CH-Aryl), 125.7 (2 CH-Aryl), 126.2 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.9 (3 CH-Aryl), 128.5 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 130.8 (C-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 133.2 (C-Aryl), 133.5 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.5 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(furan-2-ylmethyl)benzamid** {Schl-21130}

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-Chlor-N-(furan-2-ylmethyl)benzamid (1.93 g, 7.70 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (1.34 mL, 8.47 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.61 mL, 11.6 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.36 g (76% d. Th.)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (403.26)

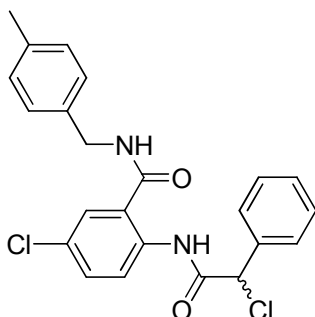
gelber Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 4.48 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 1H, CH), 6.34 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 3.4 Hz, H-Aryl), 6.42-6.44 (m, 1H, H-Aryl), 7.38-7.45 (m, 3H, H-Aryl), 7.51-7.54 (m, 2H, H-Aryl), 7.58-7.63 (m, 2H, H-Aryl), 7.87 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.42 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, HN-C=O), 12.1 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 36.0 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH), 107.2 (C-Aryl), 110.4 (CH-Aryl), 122.2 (CH-Aryl), 122.7 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.9 (3 CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.7 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 142.1 (CH-Aryl), 151.3 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.5 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methylbenzyl)benzamid** {Schl-21133}

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-methylbenzyl)benzamid (2.01 g, 7.30 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (1.27 mL, 8.03 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.52 mL, 11.0 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.12 g (68% d. Th.)

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (427.32)  
weißer Feststoff

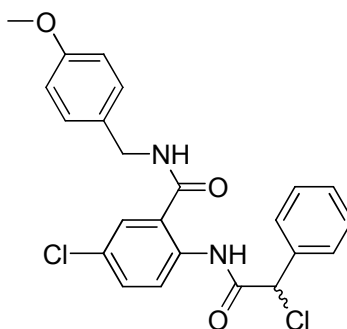
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.44 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 1H, CH), 7.15 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, H-Aryl), 7.23 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, H-Aryl), 7.38-7.40 (m, 3H, H-Aryl), 7.50-7.53 (m, 2H, H-Aryl), 7.60 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, H-Aryl), 7.89 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, H-Aryl), 8.38 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.43 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, HN-C=O), 12.09 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 20.6 (CH<sub>3</sub>), 42.4 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.3 (2 CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 135.5 (C-Aryl), 135.9 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.5 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methoxybenzyl)benzamid** {Schl-21135}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-methoxybenzyl)-benzamid (1.41 g, 4.85 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.84 mL, 5.34 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.01 mL, 7.28 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.50 g (70% d. Th.)

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (443.32)  
weißer Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

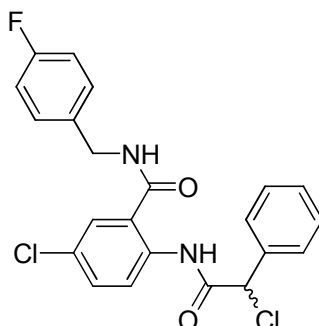
δ<sub>H</sub> (ppm): 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.41 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.00 (s, 1H, CH), 6.90 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, H-Aryl), 7.27 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, H-Aryl), 7.39-7.42 (m, 3H, H-Aryl), 7.50-7.54 (m, 2H, H-Aryl), 7.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.87 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.36 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, HN-C=O), 12.08 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 42.1 (CH<sub>2</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>), 61.0 (CH), 113.7 (2 CH-Aryl), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 130.5 (C-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl),

158.3 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-fluorbenzyl)benzamid {Schl-21138}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-fluorbenzyl)-benzamid (1.33 g, 4.80 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.83 mL, 5.28 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.00 mL, 7.20 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.65 g (80% d. Th.)

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (431.29)

weißer Feststoff

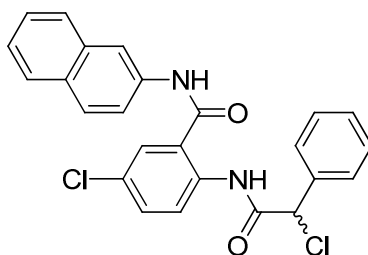
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 4.46 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz, CH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, CH), 7.14-7.20 (m, 2H, H-Aryl), 7.36-7.42 (m, 5H, H-Aryl), 7.50-7.53 (m, 2H, H-Aryl), 7.60 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, H-Aryl), 7.89 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, H-Aryl), 8.37 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, H-Aryl), 9.46 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, HN-C=O), 12.04 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 42.0 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 114.8 (CH-Aryl), 115.1 (CH-Aryl), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 129.3 (CH-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 134.7 (C-Aryl), 134.8 (CH-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 161.2 (d,  $^1J = 242.6$  Hz, CF), 165.9 (HN-C=O), 166.5 (HN-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(naphthalen-2-yl)benzamid {Schl-21144}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(naphthalen-2-yl)benzamid (0.95 g, 3.20 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.56 mL, 3.52 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.76 mL, 4.8 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 922 mg (64 % d. Th.)

C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (449.33)

weißer Feststoff

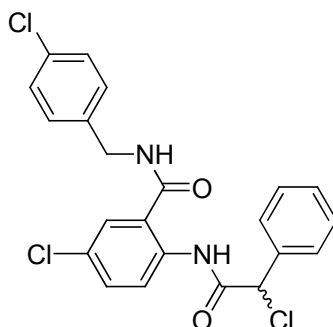
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 6.00 (s, 1H, CH), 7.35-7.37 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.44-7.55 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.64-7.77 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.88-8.00 (m, 4H, *H*-Aryl), 8.19 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, *H*-Aryl), 8.35 (br, s, 1H, *H*-Aryl), 10.77 (br, s, 1H, HN-C=O) 11.23 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 60.6 (CH), 117.2 (CH-Aryl), 121.0 (CH-Aryl), 123.5 (CH-Aryl), 125.0 (C-Aryl), 126.4 (2 CH-Aryl), 127.4 (2 CH-Aryl), 127.9 (3 CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 130.2 (C-Aryl), 131.4 (C-Aryl), 133.1 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 135.9 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 165.2 (HN-C=O), 166.9 (HN-C=O).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-chlorbenzyl)benzamid {Schl-21145}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-chlorbenzyl)benzamid (1.62 g, 5.50 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.96 mL, 6.05 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.15 mL, 8.25 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.72 g (70% d. Th.)

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (447.74)

weißer Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

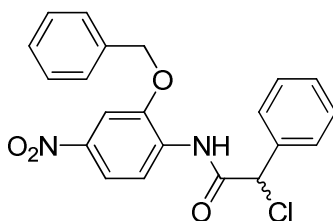
δ<sub>H</sub> (ppm): 4.47 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, CH), 7.35-7.42 (br, m, 7H, *H*-Aryl), 7.48-7.52 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.61 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.90 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 9.49 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, HN-C=O), 12.02 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 42.0 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.3 (C-Aryl), 123.0 (C-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 129.2 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl),

129.2 (2 CH-Aryl), 131.4 (CH-Aryl), 131.7 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.0 (NH-C=O).

**(R,S)-N-(2-(Benzyloxy)-4-nitrophenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid {Schl-21152}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-(Benzyloxy)-4-nitroanilin (4.39 g, 18.0 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (3.12 mL, 21.6 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (3.75 mL, 27.0 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 4.39 mg (72% d. Th.)

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (396.82)

gelber Feststoff

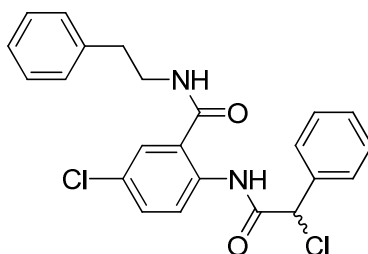
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 5.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.50 (s, 1H, CH), 7.35-7.36 (m, 3H, H-Aryl), 7.44-7.46 (br, m, 7H, H-Aryl), 7.88 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.93 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.54 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.30 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 62.2 (CH<sub>2</sub>), 71.6 (CH), 106.7 (CH-Aryl), 117.8 (CH-Aryl), 118.5 (CH-Aryl), 127.6 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.1 (2 CH-Aryl), 129.4 (2 CH-Aryl), 133.0 (C-Aryl), 134.8 (C-Aryl), 136.0 (C-Aryl), 143.7 (C-Aryl), 147.1 (C-O), 165.8 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-phenethylbenzamid {Schl-21166}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6a aus 2-Amino-5-chlor-N-phenethylbenzamid (1.15 g, 4.20 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.73 mL, 4.62 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.88 mL, 6.30 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.58 mg (88% d. Th.)

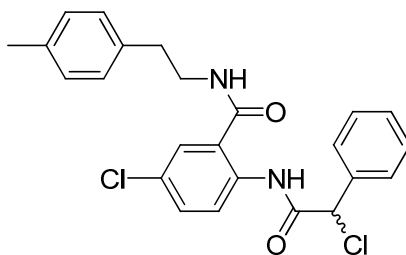
C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (427.32)  
gelber Feststoff<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.86 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.47-3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, CH), 7.20-7.33 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.37-7.43 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.54 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, *H*-Aryl), 7.55 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.75 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.35 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 8.97 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, HN-C=O), 11.97 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 34.4 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH), 122.2 (C-Aryl), 123.4 (C-Aryl), 126.0 (CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.4 (CH-Aryl), 136.5 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 139.1 (C-Aryl), 165.8 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methylphenethyl)benzamid {Schl-21168}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-methylphenethyl)benzamid (1.53 g, 5.30 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.92 mL, 5.83 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.11 mL, 7.95 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.20 g (95% d. Th.)

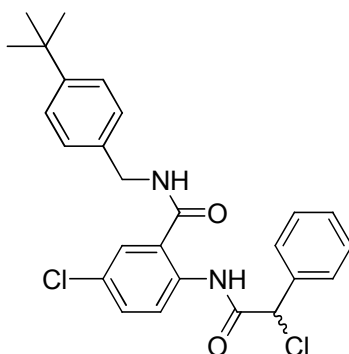
C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (441.35)  
gelber Feststoff<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.43-3.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 1H, CH), 7.10-7.14 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.36-7.44 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.52-7.56 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.58 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.75 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.35 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 8.97 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, HN-C=O), 12.00 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 20.5 (CH<sub>3</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.2 (C-Aryl), 123.4 (CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.7 (2 CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.4 (CH-Aryl), 135.0 (C-Aryl), 136.0 (C-Aryl), 136.6 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).



**(R,S)-N-(4-tert-Butylbenzyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21173}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-N-(4-tert-butylbenzyl)-5-chlorbenzamid (1.93 g, 6.10 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (1.06 mL, 6.71 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.27 mL, 9.15 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 3.04 g (98% d. Th.)

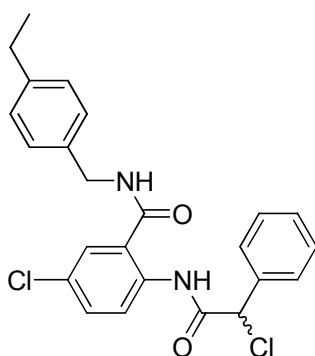
C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (469.40)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.34 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>), 4.59 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.44 (s, 1H, CH), 6.46 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, HN-C=O), 7.28-7.31 (m, 2H, H-Aryl), 7.35-7.43 (br, m, 7H, H-Aryl), 7.55-7.57 (m, 2H, H-Aryl), 8.52 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.94 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 31.3 (3 CH<sub>3</sub>), 44.0 (C-Alkyl), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 76.7 (CH), 122.6 (C-Aryl), 122.9 (CH-Aryl), 125.9 (2 CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 129.1 (CH-Aryl), 132.3 (CH-Aryl), 134.0 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 151.1 (C-Aryl), 166.7 (NH-C=O), 167.1 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-ethylbenzyl)benzamid {Schl-21175}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-ethylbenzyl)-benzamid (1.07 g, 3.70 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.64 mL, 4.07 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.77 mL, 5.55 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.78 g (98% d. Th.)

$C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_2$  (441.35)  
gelber Feststoff

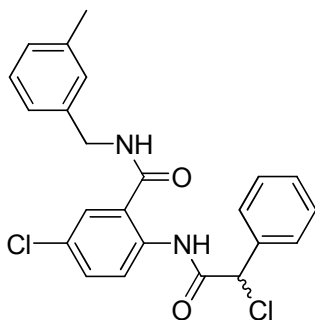
$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.17 (t, 3H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $CH_3$ ), 2.59 (q, 2H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $CH_2$ ), 4.45 (d, 2H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $CH_2$ ), 6.00 (s, 1H, CH), 7.17-7.27 (br, m, 4H, *H*-Aryl), 7.38-7.41 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.51-7.53 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.59 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.89 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.37 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.40 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, *HN*-C=O), 12.06 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 15.6 ( $CH_3$ ), 27.7 ( $CH_2$ ), 42.4 ( $CH_2$ ), 61.0 (CH), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.4 (2 CH-Aryl), 127.6 (3 CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.6 (CH-Aryl), 135.8 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 142.4 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.5 (NH-C=O).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(3-methylbenzyl)benzamid** {Schl-21178}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(3-methylbenzyl)-benzamid (1.02 g, 3.70 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.64 mL, 4.07 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.77 mL, 5.55 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.65 g (96% d. Th.)

$C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_2$  (427.32)  
gelber Feststoff

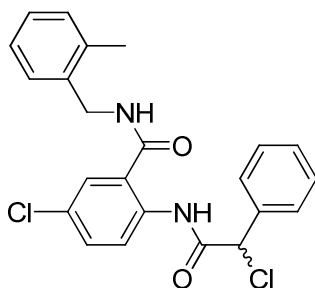
$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.30 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.43-4.47 (m, 2H,  $CH_2$ ), 5.96 (s, 1H, CH), 7.08-7.17 (br, m, 3H, *H*-Aryl), 7.23 (t, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.38-7.41 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.50-7.53 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.60 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.90 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.38 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.41 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, *HN*-C=O), 12.07 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 42.6 ( $\text{CH}_2$ ), 61.0 ( $\text{CH}$ ), 122.2 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 123.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 124.4 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.4 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.6 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.8 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.9 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.0 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.2 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.7 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 129.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 131.7 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 136.8 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.4 ( $\text{C-Aryl}$ ), 138.5 ( $\text{C-Aryl}$ ), 165.9 ( $\text{NH-C=O}$ ), 166.5 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(2-methylbenzyl)benzamid** {Schl-21180}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(2-methylbenzyl)-benzamid (1.15 g, 4.20 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.73 mL, 4.62 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.88 mL, 6.30 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.64 g (92% d. Th.)

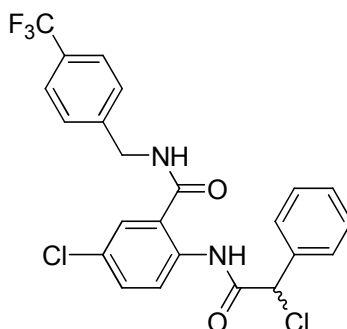
$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  (427.32)  
gelber Feststoff

**$^1\text{H}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.42-4.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.96 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.16-7.20 (m, 3H,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.27 (t, 1H,  $^3J = 3.9$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.37-7.43 (br, m, 3H,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.50-7.53 (m, 2H,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.60 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.91 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 8.37 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 9.30 (t, 1H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $\text{HN-C=O}$ ), 12.04 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 40.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.0 ( $\text{CH}$ ), 122.2 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 123.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 125.7 ( $\text{C-Aryl}$ ), 126.9 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.4 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.7 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.8 (3  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.7 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.9 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 129.9 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 131.6 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 135.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 136.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 136.7 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 165.9 ( $\text{NH-C=O}$ ), 166.5 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(trifluormethyl)benzyl)benzamid {Schl-21186}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-(trifluormethylbenzyl)benzamid (1.25 g, 3.80 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.66 mL, 4.18 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.79 mL, 5.70 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.67 g (91% d. Th.)

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (481.25)  
gelber Feststoff

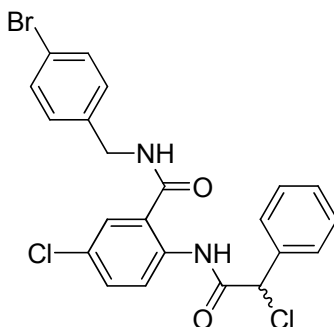
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.57 (d, 2H,  $^3J = 5.7$  Hz, CH<sub>2</sub>), 5.95 (s, 1H, CH), 7.36-7.39 (m, 3H, H-Aryl), 7.49-7.51 (m, 2H, H-Aryl), 7.56-7.63 (m, 3H, H-Aryl), 7.71 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz, H-Aryl), 7.92 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, H-Aryl), 8.36 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, H-Aryl), 9.53 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, HN-C=O), 11.95 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 42.3 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH), 122.3 (CH-Aryl), 123.0 (C-Aryl), 125.1 (2 CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.8 (C-Aryl), 131.7 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 143.4 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.7 (NH-C=O).

Der CF<sub>3</sub>-Kohlenstoff ist im Spektrum überlagert.

**(R,S)-N-(4-Brombenzyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21187}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-*N*-(4-brombenzyl)-5-chlorbenzamid (1.66 g, 4.9 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.85 mL, 5.39 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.02 mL, 7.35 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.38 g (98% d. Th.)

$C_{22}H_{17}BrCl_2N_2O_2$  (492.19)  
gelber Feststoff

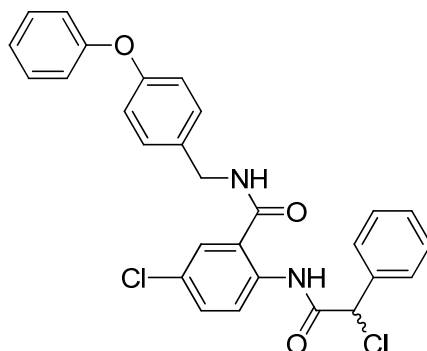
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 4.45 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $CH_2$ ), 5.96 (s, 1H, CH), 7.31 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.38-7.41 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.49-7.55 (br, m, 4H, *H*-Aryl), 7.60 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.90 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.36 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.46 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, *HN*-C=O), 11.99 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 42.1 ( $CH_2$ ), 60.9 (CH), 119.9 (C-Aryl), 122.3 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 129.5 (2 CH-Aryl), 131.1 (2 CH-Aryl), 131.7 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 138.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.6 (NH-C=O).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetylamino)-*N*-(4-phenoxybenzyl)benzamid {Schl-21195}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-phenoxybenzyl)-benzamid (2.05 g, 5.80 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (1.01 mL, 6.38 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.21 mL, 8.70 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 3.04 g (98% d. Th.)

$C_{28}H_{22}Cl_2N_2O_2$  (505.39)  
gelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

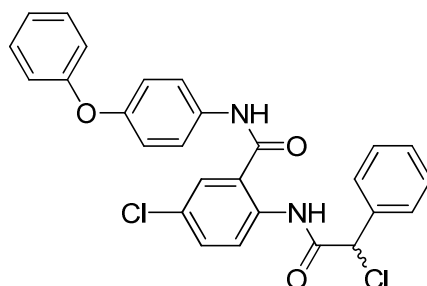
$\delta_H$  (ppm): 4.47 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 5.97 (s, 1H, CH), 6.98-7.01 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.12-7.16 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.36-7.40 (m, 7H, *H*-Aryl), 7.52 (dd, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.60 (dd, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.90 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.37 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.44 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, *HN*-C=O), 12.04 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 42.1 ( $CH_2$ ), 61.0 (CH), 118.3 (2 CH-Aryl), 118.5 (2 CH-Aryl), 122.2 (CH-Aryl),

123.0 (C-Aryl), 123.2 (C-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 129.1 (2 CH-Aryl), 129.9 (2 CH-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 133.7 (CH-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 155.5 (C-Aryl), 156.7 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.5 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-phenoxyphenyl)benzamid** {Schl-21196}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-phenoxyphenyl)benzamid (0.92 g, 2.70 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.47 mL, 2.97 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.56 mL, 4.05 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.40 g (98% d. Th.)

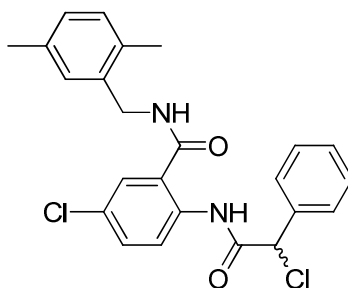
C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (491.37)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 5.98 (s, 1H, CH), 7.00-7.02 (m, 2H, H-Aryl), 7.07 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 7.13 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, H-Aryl), 7.36-7.42 (m, 5H, H-Aryl), 7.52-7.54 (m, 2H, H-Aryl), 7.63 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.71 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, H-Aryl), 7.91 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.20 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, H-Aryl), 10.58 (br, s, 1H, HN-C=O), 11.28 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 61.0 (CH), 118.3 (2 CH-Aryl), 118.5 (2 CH-Aryl), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (C-Aryl), 123.2 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 129.1 (2 CH-Aryl), 129.9 (2 CH-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 133.7 (CH-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 155.5 (C-Aryl), 156.7 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.5 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(2,5-dimethylbenzyl)benzamid {Schl-21200}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(2,5-dimethylbenzyl)benzamid (1.21 g, 4.20 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.73 mL, 4.62 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.88 mL, 6.30 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.05 g (90% d. Th.)

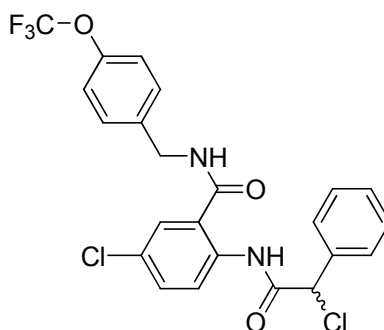
$C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_2$  (441.35)  
gelber Feststoff

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.25 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.28 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.40-4.48 (m, 2H,  $CH_2$ ), 5.96 (s, 1H, CH), 7.00 (d, 1H,  $^3J = 7.6$  Hz, *H*-Aryl), 7.07-7.10 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.37-7.42 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.51-7.53 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.59 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.90 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.38 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.25 (t, 1H,  $^3J = 5.5$  Hz, *HN*-C=O), 12.07 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 18.2 ( $CH_3$ ), 20.5 ( $CH_3$ ), 40.9 ( $CH_2$ ), 61.0 (CH), 122.1 (C-Aryl), 123.0 (C-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.5 (CH-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 128.6 (3 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 129.8 (2 CH-Aryl), 131.5 (C-Aryl), 132.5 (C-Aryl), 134.7 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-trifluormethoxybenzyl)benzamid {Schl-21206}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-(trifluormethoxy)benzyl)benzamid (1.69 g, 4.90 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.77 mL, 5.39 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.02 mL, 7.35 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.56 g (98% d. Th.)

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (497.29)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

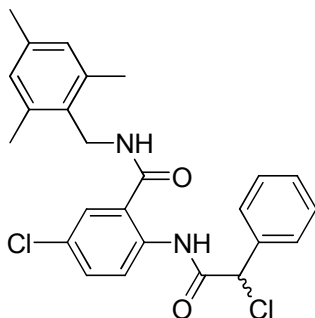
δ<sub>H</sub> (ppm): 4.51 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.00 (s, 1H, CH), 7.34 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, H-Aryl), 7.37-7.42 (m, 3H, H-Aryl), 7.47 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, H-Aryl), 7.51 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, H-Aryl), 7.61 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.00 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.91 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.36 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.47 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, HN-C=O), 11.98 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 42.0 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH), 120.8 (2 CH-Aryl), 122.3 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.8 (C-Aryl), 129.2 (2 CH-Aryl), 131.7 (CH-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 138.0 (C-Aryl), 147.2 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.6 (NH-C=O).

Der CF<sub>3</sub>-Kohlenstoff ist im Spektrum überlagert.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(2,4,6-trimethylbenzyl)benzamid**  
**{Schl-21208}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(2,4,6-trimethylbenzyl)benzamid (1.06 g, 3.50 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.61 mL, 3.85 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.73 mL, 5.25 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.56 g (98% d. Th.)

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (455.38)  
gelber Feststoff

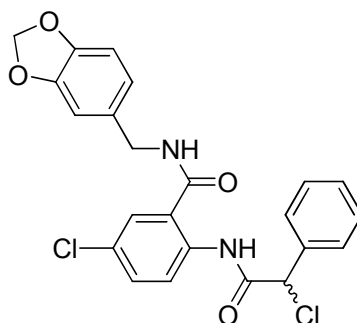
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 4.42-4.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 1H, CH), 6.86 (s, 2H, H-Aryl), 7.40-7.45 (m, 3H, H-Aryl), 7.53-7.57 (m, 3H, H-Aryl), 7.79 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.34 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 8.86 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, HN-C=O), 12.02 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 19.3 (2 CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.0 (C-Aryl), 123.2 (C-Aryl), 127.2 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 129.8 (CH-Aryl), 130.6 (CH-Aryl), 131.3 (C-Aryl), 136.2 (C-Aryl), 136.5 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 137.2 (2 C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.3 (NH-C=O).



**(R,S)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-benzamid {Schl-21211}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chlorbenzamid (1.55 g, 5.10 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.89 mL, 5.61 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.06 mL, 7.65 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.32 mg (99% d. Th.)

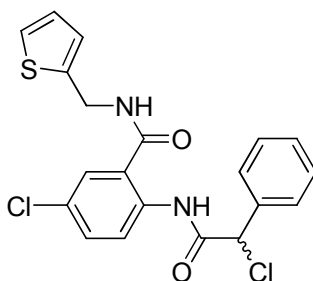
C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (457.31)  
gelber Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 4.38 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 1H, CH), 6.00 (br, s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.80-6.89 (m, 2H, H-Aryl), 6.93 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, H-Aryl), 7.39-7.42 (m, 3H, H-Aryl), 7.50-7.53 (m, 2H, H-Aryl), 7.60 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.88 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.41 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, HN-C=O), 12.01 (br, s, 1H, HN-C=O).

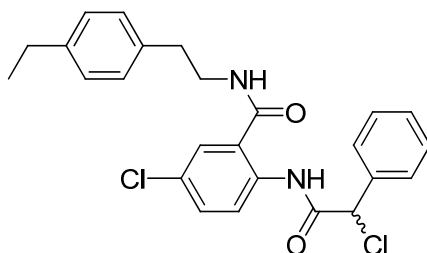
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 42.5 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 100.8 (OCH<sub>2</sub>O), 107.9 (CH-Aryl), 108.1 (CH-Aryl), 120.7 (CH-Aryl), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 132.4 (CH-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 146.1 (C-Aryl), 147.2 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(thiophen-2-ylmethyl)benzamid {Schl-21214}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(thiophen-2-ylmethyl)benzamid (1.52 g, 5.70 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.99 mL, 6.27 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.19 mL, 8.55 mmol) hergestellt.

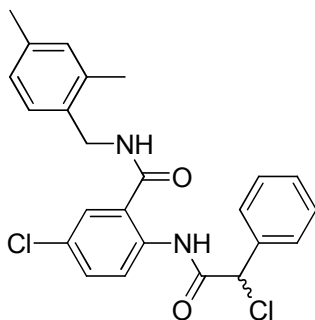
Ausbeute: 2.30 mg (96% d. Th.)

 $C_{20}H_{16}Cl_2N_2OS$  (419.32)  
gelber Feststoff $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz) $\delta_H$  (ppm): 4.64 (dd, 2H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz,  $CH_2$ ), 5.98 (s, 1H, CH), 6.99 (dd, 1H,  $^3J = 5.1$  Hz,  $^4J = 3.5$  Hz, H-Aryl), 7.06-7.07 (m, 1H, H-Aryl), 7.38-7.44 (m, 4H, H-Aryl), 7.52-7.55 (m, 2H, H-Aryl), 7.60 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, H-Aryl), 7.84 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, H-Aryl), 8.38 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, H-Aryl), 9.55 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, HN-C=O), 12.02 (br, s, 1H, HN-C=O). $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz) $\delta_C$  (ppm): 37.6 ( $CH_2$ ), 61.0 (CH), 122.2 (C-Aryl), 122.8 (CH-Aryl), 125.2 (CH-Aryl), 125.8 (CH-Aryl), 126.6 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.7 (CH-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 141.2 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-ethylphenethyl)benzamid** {Schl-21218}

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-ethylphenethyl)benzamid (1.57 g, 5.20 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.90 mL, 5.72 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.09 mL, 7.80 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.30 g (97% d. Th.)

 $C_{25}H_{24}Cl_2N_2O_2$  (455.38)  
gelber Feststoff $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz) $\delta_H$  (ppm): 1.16 (t, 3H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $CH_3$ ), 2.57 (q, 2H,  $^3J = 7.5$  Hz,  $CH_2$ ), 2.82 (t, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $CH_2$ ), 3.47 (q, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $CH_2$ ), 5.97 (s, 1H, CH), 7.14 (s, 3H, H-Aryl), 7.37-7.44 (m, 4H, H-Aryl), 7.53-7.59 (m, 3H, H-Aryl), 7.74 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, H-Aryl), 8.35 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, H-Aryl), 8.96 (t, 1H,  $^3J = 5.4$  Hz, HN-C=O), 11.98 (br, s, 1H, HN-C=O). $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz) $\delta_C$  (ppm): 15.5 ( $CH_3$ ), 27.6 ( $CH_2$ ), 34.0 ( $CH_2$ ), 40.8 ( $CH_2$ ), 61.0 (CH), 122.2 (C-Aryl), 123.4 (CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.6 (2 CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.4 (2 CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.4 (CH-Aryl), 136.2 (C-Aryl), 136.6 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 141.4 (C-Aryl), 165.8 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(2,4-dimethylbenzyl)benzamid {Schl-21220}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(2,4-dimethylbenzyl)-benzamid (1.56 g, 5.40 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.94 mL, 5.94 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.13 mL, 8.10 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.24 g (94% d. Th.)

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (441.35)

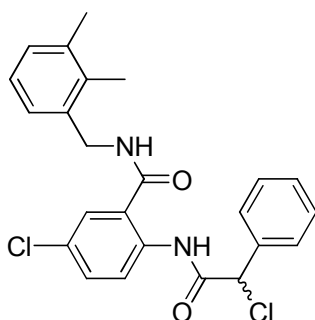
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.39-4.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.96 (s, 1H, CH), 6.97-7.00 (m, 2H, H-Aryl), 7.16 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, H-Aryl), 7.39-7.42 (m, 3H, H-Aryl), 7.50-7.54 (m, 2H, H-Aryl), 7.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-Aryl), 7.89 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.24 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, HN-C=O), 12.05 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 18.6 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 126.2 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.9 (4 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 130.6 (CH-Aryl), 131.6 (CH-Aryl), 133.0 (C-Aryl), 135.5 (C-Aryl), 136.0 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(2,3-dimethylbenzyl)benzamid {Schl-21222}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(2,3-dimethylbenzyl)-benzamid (1.47 g, 5.10 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.89 mL, 5.61 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.06 mL, 7.65 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.23 g (99% d. Th.)

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (441.35)  
gelber Feststoff

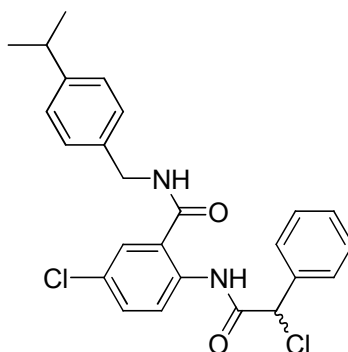
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.44-4.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.96 (s, 1H, CH), 7.03-7.13 (m, 3H, H-Aryl), 7.38-7.42 (m, 3H, H-Aryl), 7.52 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, H-Aryl), 7.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.90 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.26 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, HN-C=O), 12.06 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.1 (CH-Aryl), 123.0 (C-Aryl), 125.1 (CH-Aryl), 125.9 (CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 128.7 (3 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.5 (CH-Aryl), 134.3 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 136.2 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.3 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-isopropylbenzyl)benzamid {Schl-21229}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-isopropylbenzyl)benzamid (1.73 g, 5.70 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.99 mL, 6.27 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.19 mL, 8.55 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.52 g (97% d. Th.)

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (455.38)  
gelber Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

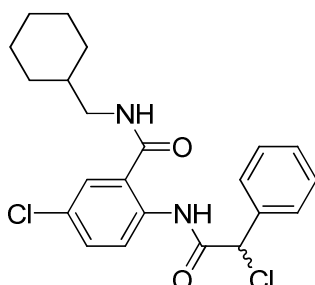
δ<sub>H</sub> (ppm): 1.19 (d, 6H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 CH<sub>3</sub>), 2.84-2.93 (m, 1H, CH), 4.45 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, CH), 7.21 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, H-Aryl), 7.27 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, H-Aryl), 7.39 (dd, 3H, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, H-Aryl), 7.52 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-Aryl), 7.52 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-Aryl), 7.59 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.38 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.40 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, HN-C=O), 12.07 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 23.8 (2 CH<sub>3</sub>), 33.0 (CH), 42.4 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 126.1 (2 CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.4 (2 CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-

Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 135.9 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 147.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(cyclohexylmethyl)benzamid** {Schl-21232}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(cyclohexylmethyl)-benzamid (1.12 g, 4.20 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.73 mL, 4.62 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.88 mL, 6.30 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.72 g (98% d. Th.)

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (419.34)  
gelber Feststoff

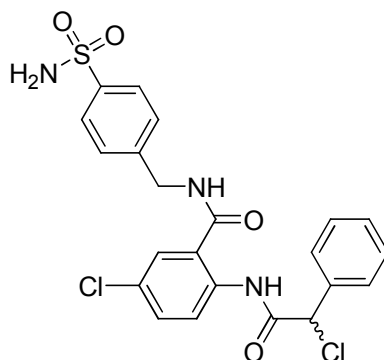
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 0.89-1.00 (m, 2H, *H*-Cyclohexyl), 1.13-1.25 (m, 3H, *H*-Cyclohexyl), 1.50-1.60 (m, 1H, *H*-Cyclohexyl), 1.66-1.72 (m, 5H, *H*-Cyclohexyl), 3.07-3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.95 (s, 1H, CH), 7.38-7.43 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.52 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, *H*-Aryl), 7.57 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 7.82 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.35 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 8.86 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, HN-C=O), 12.03 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 25.3 (2 C-Cyclohexyl), 25.9 (C-Cyclohexyl), 30.3 (2 C-Cyclohexyl), 37.0 (C-Cyclohexyl), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.1 (C-Aryl), 123.5 (CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 136.5 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 165.8 (NH-C=O), 166.5 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-sulfamoylbenzyl)benzamid** {Schl-21235}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-sulfamoylbenzyl)benzamid (1.12 g, 3.30 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.57 mL, 3.63 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.69 mL, 4.95 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 553 mg (34% d. Th.)

$C_{22}H_{19}Cl_2N_3O_2S$  (492.38)  
gelber Feststoff

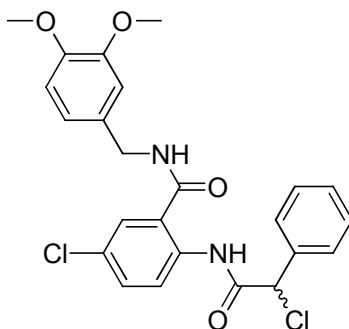
**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 4.55 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 5.96 (s, 1H,  $CH$ ), 7.33 (br, s, 2H,  $NH_2-SO_2-R$ ), 7.38-7.41 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.50-7.53 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.61 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.81 (d, 2H,  $^3J = 8.3$  Hz, *H*-Aryl), 7.93 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.37 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.51 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $HN-C=O$ ), 11.98 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 42.3 ( $CH_2$ ), 61.0 ( $CH$ ), 122.3 ( $CH$ -Aryl), 123.0 ( $C$ -Aryl), 125.7 (2  $CH$ -Aryl), 127.4 ( $CH$ -Aryl), 127.6 (2  $CH$ -Aryl), 127.9 (3  $CH$ -Aryl), 128.7 (2  $CH$ -Aryl), 129.0 ( $CH$ -Aryl), 131.8 ( $C$ -Aryl), 136.8 ( $C$ -Aryl), 137.0 ( $C$ -Aryl), 142.6 ( $C$ -Aryl), 142.7 ( $C$ -Aryl), 165.9 ( $NH-C=O$ ), 166.7 ( $NH-C=O$ ).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetylamino)-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)benzamid**  
**{Schl-21238}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)benzamid (0.63 g, 1.96 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.34 mL, 2.16 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.41 mL, 2.94 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.11 g (98% d. Th.)

$C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_4$  (473.35)  
gelber Feststoff

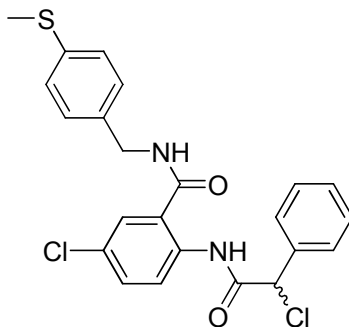
**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 3.74 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.41 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 5.96 (s, 1H,  $CH$ ), 6.78 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, *H*-Aryl), 6.91 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, *H*-Aryl), 6.98 (d, 1H,  $^4J = 1.7$  Hz, *H*-Aryl), 7.38-7.41 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.50-7.53 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.59 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.88 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.37 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.36 (t, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $HN-C=O$ ), 12.08 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 42.5 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 60.4 (CH), 111.7 (2 CH-Aryl), 119.6 (CH-Aryl), 122.2 (CH-Aryl), 123.1 (C-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.0 (C-Aryl), 131.6 (CH-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 147.9 (COCH<sub>3</sub>), 148.6 (COCH<sub>3</sub>), 165.9 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(methylsulfanyl)benzyl)benzamid**  
**{Schl-21243}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-(methylsulfanyl)benzyl)benzamid (1.53 g, 5.00 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.87 mL, 5.50 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.04 mL, 7.50 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.20 g (96% d. Th.)

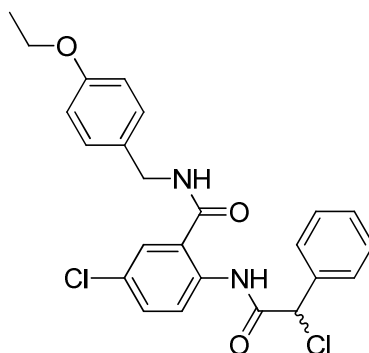
C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (459.39)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.64 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 4.44 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.96 (s, 1H, CH), 7.24-7.31 (m, 4H, H-Aryl), 7.39 (dd, 3H, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, H-Aryl), 7.50-7.53 (m, 2H, H-Aryl), 7.60 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.89 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.42 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, HN-C=O), 12.03 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 14.8 (CH<sub>3</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 126.0 (2 CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.0 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 135.3 (C-Aryl), 136.5 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.5 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-ethoxybenzyl)benzamid** {Schl-21246}

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-ethoxybenzyl)benzamid (1.71 g, 5.60 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.97 mL, 6.16 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.17 mL, 8.40 mmol) hergestellt hergestellt.

Ausbeute: 2.50 g (93% d. Th.)

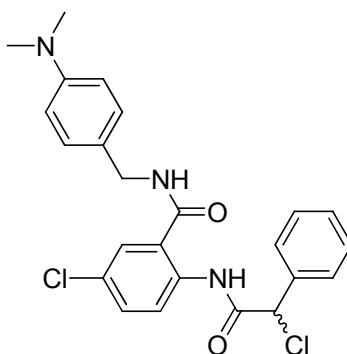
C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (457.35)  
gelber Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.32 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.00 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.41 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.96 (s, 1H, CH), 6.87-6.91 (m, 2H, H-Aryl), 7.26 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, H-Aryl), 7.38-7.42 (m, 3H, H-Aryl), 7.51-7.53 (m, 2H, H-Aryl), 7.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.00 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.87 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 9.37 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, HN-C=O), 12.07 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 14.6 (CH<sub>3</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 114.2 (2 CH-Aryl), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.9 (3 CH-Aryl), 128.8 (3 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 130.4 (C-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 157.5 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-dimethylamino)benzyl)benzamid** {Schl-21247}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-(dimethylamino)benzyl)benzamid (1.64 g, 5.4 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.94 mL, 5.94 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.13 mL, 8.10 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.41 g (98% d. Th.)

C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (456.36)  
gelber Feststoff

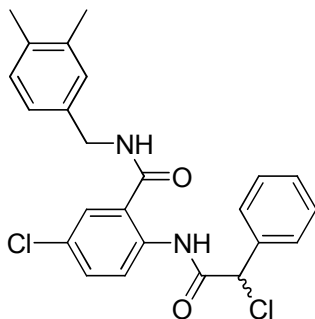
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.89 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 4.37 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, CH), 6.76 (br, 2H, *H*-Aryl), 7.19 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, *H*-Aryl), 7.38-7.41 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.51-7.54 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.58 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.00 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.86 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 9.33 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, HN-C=O), 12.10 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 39.6 (2 CH<sub>3</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.1 (C-Aryl), 123.1 (C-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.7 (2 CH-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 128.4 (3 CH-Aryl), 128.7 (3 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.5 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.3 (NH-C=O).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetylamino)-*N*-(3,4-dimethylbenzyl)benzamid {Schl-21249}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(3,4-dimethylbenzyl)benzamid (0.39 g, 1.35 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.21 mL, 1.49 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.28 mL, 2.03 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 590 mg (99% d. Th.)

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (441.35)  
gelber Feststoff

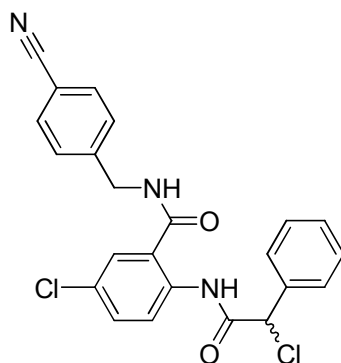
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.41 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.96 (s, 1H, CH), 7.04-7.11 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.38-7.40 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.50-7.53 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.88 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.38 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 9.37 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, HN-C=O), 12.08 (br, s, 1H, HN-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_3$ ), 42.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.0 ( $\text{CH}$ ), 122.2 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 123.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 124.8 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.4 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.8 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.9 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.7 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.8 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.9 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 129.3 ( $\text{C-Aryl}$ ), 131.6 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 134.7 ( $\text{C-Aryl}$ ), 135.9 (2  $\text{C-Aryl}$ ), 136.8 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 165.9 ( $\text{NH-C=O}$ ), 166.4 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-cyanbenzyl)benzamid {Schl-21254}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-cyanbenzyl)benzamid (0.51 g, 1.80 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.31 mL, 1.98 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.38 mL, 2.70 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 449 mg (95% d. Th.)

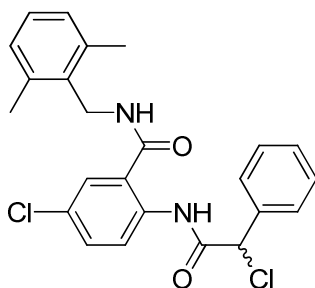
$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$  (438.31)  
gelber Feststoff

**$^1\text{H}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.56 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.95 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.38-7.41 (m, 3H,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.54 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 4.61 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.79-7.82 (m, 4H,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.93 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 8.36 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 9.52 (t, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $\text{HN-C=O}$ ), 11.93 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 42.4 ( $\text{CH}_2$ ), 60.9 ( $\text{CH}$ ), 109.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 114.7 ( $\text{CN}$ ), 117.8 ( $\text{C-Aryl}$ ), 118.7 ( $\text{C-Aryl}$ ), 122.4 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 123.0 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.0 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 127.5 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.7 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.9 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 131.7 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 132.2 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 136.7 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 136.9 ( $\text{C-Aryl}$ ), 144.4 ( $\text{C-Aryl}$ ), 148.4 ( $\text{C-Aryl}$ ), 165.9 ( $\text{NH-C=O}$ ), 166.8 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(2,6-dimethylbenzyl)benzamid** {Schl-21255}

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(2,6-dimethylbenzyl)benzamid (1.62 g, 5.60 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.97 mL, 6.16 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.17 mL, 8.40 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.43 g (98% d. Th.)

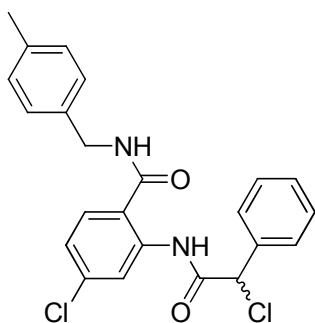
C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (441.35)  
gelber Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.35 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 4.46-4.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 1H, CH), 7.10-7.13 (m, 1H, H-Aryl), 7.38-7.45 (m, 4H, H-Aryl), 7.48-7.51 (m, 1H, H-Aryl), 7.53-7.57 (m, 3H, H-Aryl), 7.80 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.34 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 8.91 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, HN-C=O), 12.00 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 19.4 (2 CH<sub>3</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.1 (C-Aryl), 123.2 (CH-Aryl), 127.3 (2 CH-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.6 (CH-Aryl), 128.7 (2 C-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.3 (C-Aryl), 133.6 (CH-Aryl), 136.5 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 137.4 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).

**(R,S)-4-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methylbenzyl)benzamid** {Schl-21258}

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-4-chlor-N-(4-methylbenzyl)benzamid (1.07 g, 3.9 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.68 mL, 4.29 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.81 mL, 5.85 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.60 g (96% d. Th.)

$C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_2$  (427.32)  
gelber Feststoff

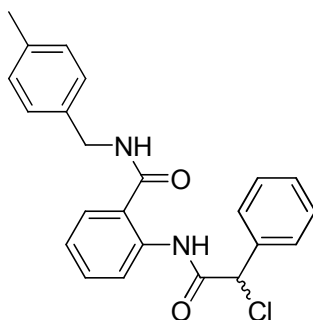
**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.29 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.45 (d, 2H,  $^3J = 6.0$  Hz,  $CH_2$ ), 5.98 (s, 1H, CH), 7.19 (m, 4H,  $H$ -Aryl), 7.31 (dd, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 2.2$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.39-7.41 (m, 3H,  $H$ -Aryl), 7.51-7.54 (m, 2H,  $H$ -Aryl), 7.86 (d, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.48 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz,  $H$ -Aryl), 9.38 (t, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $HN-C=O$ ), 12.33 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 20.5 ( $CH_3$ ), 42.3 ( $CH_2$ ), 61.0 (CH), 119.6 (2 CH-Aryl), 123.2 (C-Aryl), 127.2 (2 CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 129.8 (CH-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 135.9 (C-Aryl), 136.3 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 139.3 (C-Aryl), 166.2 (NH-C=O), 167.0 (NH-C=O).

**(R,S)-2-(2-Chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methylbenzyl)benzamid {Schl-21263}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-*N*-(4-methylbenzyl)benzamid (1.15 g, 4.80 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.83 mL, 5.28 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.00 mL, 7.20 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.80 g (95% d. Th.)

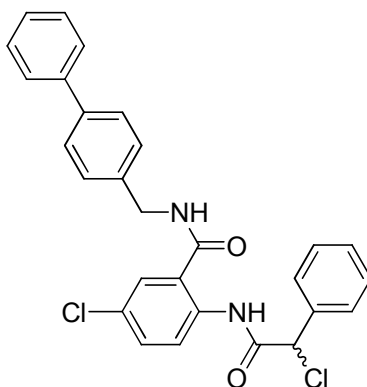
$C_{23}H_{21}ClN_2O_2$  (392.88)  
gelber Feststoff

**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.29 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.46 (dd, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz,  $CH_2$ ), 5.94 (s, 1H, CH), 7.15 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.21-7.24 (m, 3H,  $H$ -Aryl), 7.38-7.40 (m, 3H,  $H$ -Aryl), 7.50-7.54 (br, m, 2H,  $H$ -Aryl), 7.82 (dd, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.36 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 9.30 (t, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $HN-C=O$ ), 12.12 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 20.5 ( $CH_3$ ), 42.2 ( $CH_2$ ), 61.1 (CH), 120.4 (CH-Aryl), 121.5 (C-Aryl), 123.5 (CH-Aryl), 127.2 (2 CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (C-Aryl), 131.9 (C-Aryl), 136.8 (2 CH-Aryl), 137.1 (C-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 165.7 (NH-C=O), 167.8 (NH-C=O).

**(R,S)-N-(Biphenyl-4-ylmethyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21266}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-*N*-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-chlorbenzamid (1.49 g, 4.40 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.77 mL, 4.84 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.92 mL, 6.60 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.05 g (95% d. Th.)

C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (489.39)

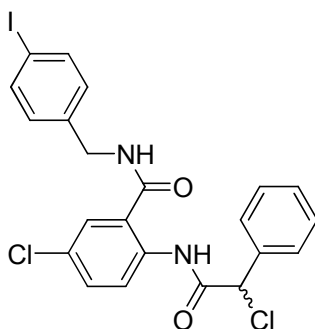
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 4.53 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz, CH<sub>2</sub>), 5.97 (br, s, 1H, CH), 7.36-7.39 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.43-7.48 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.52 (dd, 2H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, *H*-Aryl), 7.63-7.67 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.94 (d, 1H,  $^3J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.38 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.52 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, HN-C=O), 11.08 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 42.4 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 126.4 (2 CH-Aryl), 126.5 (2 CH-Aryl), 127.2 (2 CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.0 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 131.6 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 137.8 (C-Aryl), 138.8 (C-Aryl), 139.8 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.6 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-iodbenzyl)benzamid {Schl-21270}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-iodbenzyl)benzamid (1.86 g, 4.80 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.83 mL, 5.28 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.00 mL, 7.20 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.21 g (97% d. Th.)

$C_{22}H_{17}Cl_2N_2O_2$  (439.19)  
gelber Feststoff

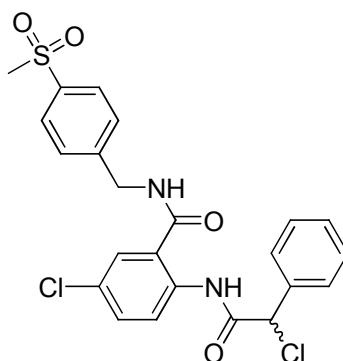
**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 4.43 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $CH_2$ ), 5.95 (s, 1H, CH), 7.16 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.34-7.41 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.49-7.52 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.60 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.69-7.71 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.89 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.36 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.45 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, *HN*-C=O), 11.98 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

**$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 42.2 ( $CH_2$ ), 60.9 (CH), 92.6 (*C*-Aryl), 122.3 (*C*-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (*C*-Aryl), 129.7 (2 CH-Aryl), 131.7 (*C*-Aryl), 136.7 (*C*-Aryl), 137.0 (3 CH-Aryl), 138.4 (*C*-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.6 (NH-C=O).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetylamino)-*N*-(4-methylsulfonyl)benzyl)benzamid {Schl-21272}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-(methylsulfonyl)benzyl)benzamid (1.63 g, 4.80 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.83 mL, 5.28 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.00 mL, 7.20 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.34 g (99% d. Th.)

$C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_4S$  (491.39)  
gelber Feststoff

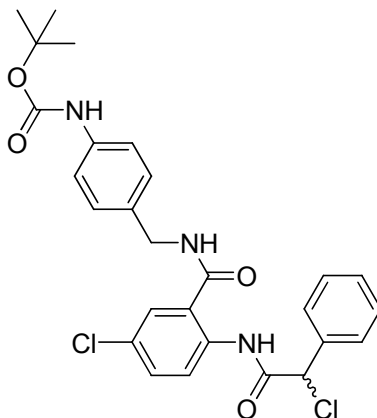
**$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 3.20 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.58 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $CH_2$ ), 5.96 (s, 1H, CH), 7.37-7.41 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.49-7.52 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.60-7.63 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.91 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.93 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.36 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.54 (t, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz, *HN*-C=O), 11.95 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 42.3 (CH<sub>2</sub>), 43.5 (CH<sub>3</sub>), 60.9 (CH), 122.3 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.0 (2 CH-Aryl), 127.5 (CH-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 128.0 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.8 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 139.4 (C-Aryl), 144.6 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.7 (NH-C=O).

**(R,S)-tert-Butyl-4-((5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetylaminophenyl)-benzoylamino)methyl)phenylcarbamate {Schl-21278}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus *tert*-Butyl-4-((2-amino-5-chlorbenzoylamino)methyl)phenylcarbamate (1.74 g, 3.30 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.57 mL, 3.63 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.69 mL, 4.95 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.70 g (97% d. Th.)

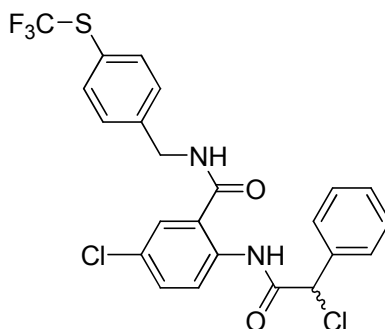
C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (528.43)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.47 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>), 4.38-4.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.96 (s, 1H, CH), 7.21-7.23 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.37-7.44 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.51 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, *H*-Aryl), 7.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.87 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 9.30 (br, s, 1H, HN-C=O), 9.38 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, HN-C=O), 12.04 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 28.0 (3 CH<sub>3</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 78.8 (O-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 118.0 (2 CH-Aryl), 122.2 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 127.9 (3 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.5 (C-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-NH-Boc), 138.4 (C-Aryl), 152.7 (NH-C=O), 165.9 (NH-C=O), 166.4 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-trifluoromethylsulfanyl)benzyl)-benzamid {Schl-21279}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-(trifluormethylsulfanyl)benzyl)benzamid (0.41 g, 1.14 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.20 mL, 1.25 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.24 mL, 1.71 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 532 mg (90% d. Th.)

$C_{23}H_{17}Cl_2F_3N_2O_2S$  (513.36)

gelber Feststoff

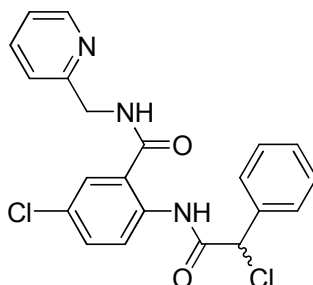
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 4.55 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.96 (s, 1H, CH), 7.37-7.40 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.50-7.52 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.70 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, *H*-Aryl), 7.93 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.36 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 9.51 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, HN-C=O), 11.96 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 42.2 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH), 122.3 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.4 (C-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 129.5 (CH-Aryl), 131.7 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 136.1 (2 CH-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.7 (NH-C=O).

Der CF<sub>3</sub>-Kohlenstoff ist im Spektrum überlagert.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid {Schl-21280}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid (1.01 g, 3.86 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.67 mL, 4.25 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.81 mL, 5.79 mmol) hergestellt.



Ausbeute: 1.24 mg (78% d. Th.)

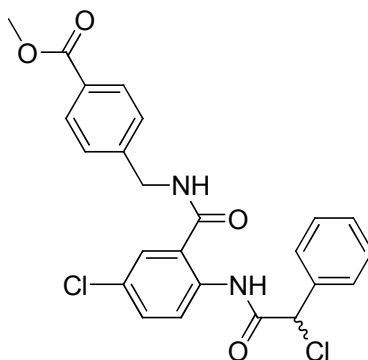
C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (414.28)  
gelber Feststoff<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 4.57-4.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.95 (s, 1H, CH), 7.28-7.31 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.37-7.39 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.49-7.52 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.62 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.77 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, *H*-Aryl), 7.97 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.38 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 8.52-8.54 (m, 1H, *H*-Aryl), 9.52 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, HN-C=O), 12.01 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 44.6 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH), 121.0 (CH-Aryl), 122.1 (CH-Aryl), 122.3 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 127.9 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.7 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 137.0 (CH-Aryl), 148.8 (CH-Aryl), 157.7 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.8 (NH-C=O).

**(*R,S*)-Methyl-4-((5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzoylamino)methyl)benzoat {Schl-21287}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus Methyl-4-((2-amino-5-chlorbenzoylamino)methyl)benzoat (1.53 g, 4.80 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.83 mL, 5.28 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.00 mL, 7.20 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.31 g (99% d. Th.)

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (471.33)  
gelber Feststoff<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

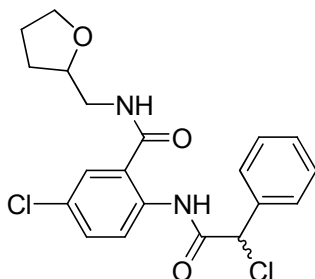
δ<sub>H</sub> (ppm): 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.56 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, CH), 7.37-7.39 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.48-7.51 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.62 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.00 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.92-7.96 (m, 3H, *H*-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 9.56 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, HN-C=O), 12.00 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 42.4 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 60.9 (CH), 122.3 (CH-Aryl), 123.0 (C-Aryl), 127.4 (3 CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.2 (C-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl),

129.2 (2 CH-Aryl), 131.7 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 144.2 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.0 (NH-C=O), 166.7 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-benzamid {Schl-21294}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-N-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)benzamid (0.84 g, 3.28 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.57 mL, 3.61 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.68 mL, 4.92 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.30 g (97% d. Th.)

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (407.29)  
gelber Feststoff

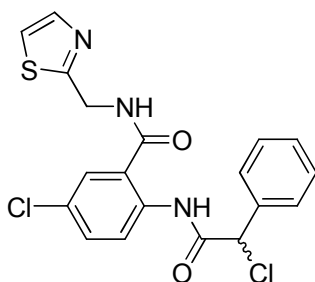
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.56-1.64 (m, 1H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 1.91-1.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.03-2.11 (m, 1H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 3.27-3.36 (m, 1H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 3.75-3.82 (m, 2H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 3.87-3.93 (m, 1H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 4.08 (dq, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 3.1 Hz, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 5.43 (s, 1H, CH), 6.75 (br, m, 1H, HN-C=O), 7.34-7.42 (br, m, 4H, *H*-Aryl), 7.49 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 7.53-7.56 (br, m, 2H, *H*-Aryl), 8.54 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, *H*-Aryl), 12.00 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 25.8 (CH<sub>2</sub>-Tetrahydrofurfuryl), 28.7 (CH<sub>2</sub>-Tetrahydrofurfuryl), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH), 68.2 (CH<sub>2</sub>-Tetrahydrofurfuryl), 77.2 (CH-Tetrahydrofurfuryl), 122.4 (C-Aryl), 122.7 (CH-Aryl), 126.6 (2 CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.7 (CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 129.1 (2 CH-Aryl), 132.3 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 166.6 (NH-C=O), 167.4 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(thiazol-2-ylmethyl)benzamid {Schl-21297}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)benzamid (0.58 g, 2.16 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.38 mL, 2.38 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.45 mL, 3.24 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 900 mg (99% d. Th.)

$C_{19}H_{15}Cl_2N_3O_2S$  (420.31)  
gelber Feststoff

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

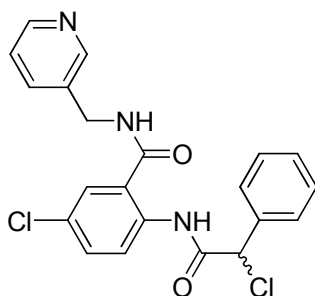
$\delta_H$  (ppm): 4.77 (dd, 2H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz,  $CH_2$ ), 5.97 (s, 1H, CH), 7.38-7.42 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.52 (dd, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.63 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.63 (dd, 2H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.89 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.38 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.79 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, *HN*-C=O), 11.90 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 40.8 ( $CH_2$ ), 60.9 (CH), 120.2 (C-Aryl), 122.4 (C-Aryl), 122.6 (CH-Aryl), 127.5 (CH-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.9 (CH-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 142.1 (CH-Aryl), 165.9 (C=NS), 166.8 (NH-C=O), 167.9 (NH-C=O).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)benzamid**

**{Schl-21298}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)benzamid (1.13 g, 4.30 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.75 mL, 4.73 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.90 mL, 6.45 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.56 g (88% d. Th.)

$C_{21}H_{17}Cl_2N_3O_2$  (414.28)  
gelber Feststoff

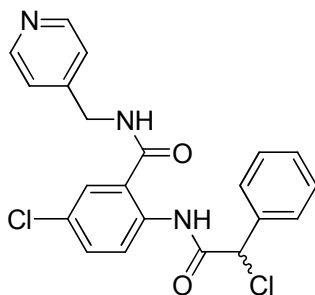
$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 4.55 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 5.95 (s, 1H, CH), 7.38-7.42 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.51 (dd, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, *H*-Aryl), 7.53-7.56 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.61 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.92 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.95-7.98 (m, 1H, *H*-Aryl), 8.34 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 8.59 (dd, 1H,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, *H*-Aryl), 8.69 (d, 1H,  $^4J = 1.7$  Hz, *H*-Aryl), 9.55 (t, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz, *HN*-C=O), 11.94 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 60.9 ( $\text{CH}$ ), 122.4 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 123.1 ( $\text{C-Aryl}$ ), 124.2 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.5 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.8 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 127.9 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.7 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.9 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 131.7 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 135.2 ( $\text{C-Aryl}$ ), 136.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 136.9 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 146.2 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 146.8 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 165.9 ( $\text{NH-C=O}$ ), 166.7 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)benzamid {Schl-21301}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)benzamid (1.31 g, 5.00 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.87 mL, 5.5 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.04 mL, 7.5 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.57 g (76% d. Th.)

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$  (414.28)

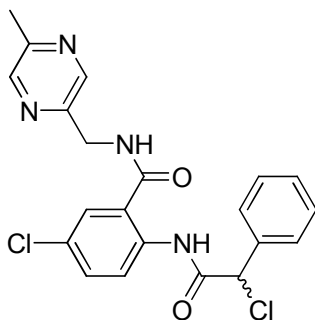
gelber Feststoff

**$^1\text{H}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4.51 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.95 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.38-7.42 (m, 3H,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.51 (dd, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.53-7.56 (m, 1H,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.61 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.92 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.95-7.98 (m, 1H,  $\text{H-Aryl}$ ), 8.34 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 8.59 (dd, 1H,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 8.69 (d, 1H,  $^4J = 1.7$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 9.54 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $\text{HN-C=O}$ ), 11.93 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 60.9 ( $\text{CH}$ ), 122.4 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 123.1 ( $\text{C-Aryl}$ ), 124.2 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.5 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.8 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 127.9 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.7 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.9 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 131.7 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 135.2 ( $\text{C-Aryl}$ ), 136.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 136.9 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 146.2 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 146.8 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 165.8 ( $\text{NH-C=O}$ ), 166.8 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-((5-methylpyrazin-2-yl)methyl)benzamid {Schl-21304}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus 2-Amino-5-chlor-N-((5-methylpyrazin-2-yl)methyl)benzamid (0.77 g, 2.78 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.48 mL, 3.06 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.58 mL, 4.17 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.34 g (76% d. Th.)

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (429.30)

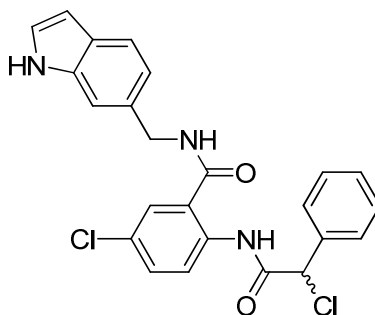
gelber Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.59 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.94 (s, 1H, CH), 7.37-7.40 (m, 4H, H-Aryl), 7.50 (dd, 3H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, H-Aryl), 7.61 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.63 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 8.49-8.56 (m, 1H, H-Aryl), 9.53 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, HN-C=O), 11.95 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 40.4 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH), 122.4 (CH-Aryl), 123.1 (C-Aryl), 124.2 (CH-Aryl), 127.5 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 127.9 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.7 (CH-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 136.6 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 146.2 (C-Aryl), 146.8 (CH-Aryl), 165.8 (NH-C=O), 166.8 (NH-C=O)

**(R,S)-N-((1H-Indol-6-yl)methyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21308}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus N-((1H-Indol-6-yl)methyl)-2-amino-5-chlorbenzamid (0.93 g, 3.09 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.54 mL, 3.40 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.65 mL, 4.64 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.40 g (93% d. Th.)

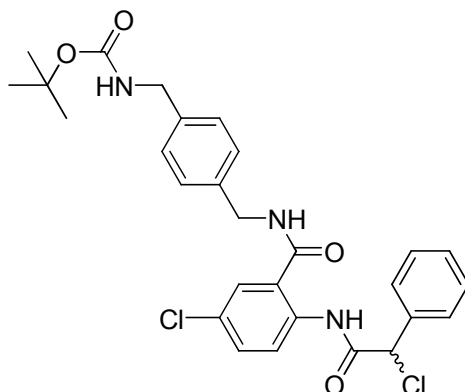
C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (452.33)  
rosa Feststoff<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 4.51-4.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, CH), 6.41 (br, s, 1H, H-Aryl), 7.10 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, H-Aryl), 7.36-7.41 (m, 5H, H-Aryl), 7.50-7.54 (m, 3H, H-Aryl), 7.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.90 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.39 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.42 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, HN-C=O), 11.05 (br, s, 1H, HN-C=O), 12.16 (br, s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 43.2 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 100.8 (CH-Aryl), 111.2 (CH-Aryl), 119.0 (CH-Aryl), 121.0 (CH-Aryl), 122.1 (CH-Aryl), 123.1 (C-Aryl), 125.5 (C-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.5 (CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.5 (C-Aryl), 135.0 (C-Aryl), 136.8 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.3 (NH-C=O).

**(R,S)-tert-Butyl-4-((5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetylaminobenzoylamino)methyl)-benzylcarbamate {Schl-21311}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus *tert*-Butyl-4-((2-amino-5-chlorbenzoylamino)methyl)benzylcarbamate (1.48 g, 3.80 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.66 mL, 4.18 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.79 mL, 5.70 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.06 g (99% d. Th.)

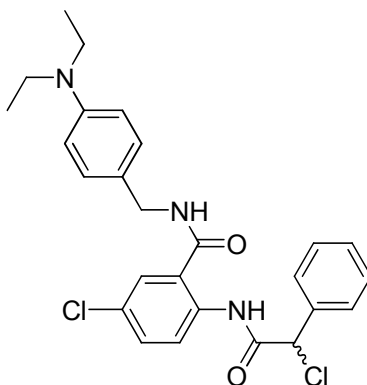
C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (542.45)  
gelber Feststoff<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.39 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>), 4.11 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.42-4.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, CH), 7.20-7.29 (m, 4H, H-Aryl), 7.39 (dd, 3H, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-Aryl), 7.52 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>4</sup>J = 3.0 Hz, H-Aryl), 7.60 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.89 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.42 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, HN-C=O), 12.04 (br, s, 1H, HN-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 28.1 (3  $\text{CH}_3$ ), 42.4 ( $\text{CH}_2$ ), 43.0 ( $\text{CH}_2$ ), 61.0 ( $\text{CH}$ ), 77.6 ( $\text{O}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$ ), 122.2 ( $\text{C}$ -Aryl), 123.0 ( $\text{CH}$ -Aryl), 126.8 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 127.2 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 127.4 ( $\text{CH}$ -Aryl), 127.8 (3  $\text{CH}$ -Aryl), 128.7 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 128.9 ( $\text{C}$ -Aryl), 131.6 ( $\text{C}$ -Aryl), 136.7 ( $\text{CH}$ -Aryl), 136.9 ( $\text{C}$ -NH-Boc), 137.0 ( $\text{C}$ -Aryl), 138.9 ( $\text{C}$ -Aryl), 155.6 ( $\text{C}$ -Aryl), 165.9 ( $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ ), 166.5 ( $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ ).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-diethylamino)benzyl)benzamid**  
**{Schl-21317}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-(diethylamino)benzyl)benzamid (0.70 g, 2.10 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.37 mL, 2.31 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.44 mL, 3.15 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 266 mg (26% d. Th.)

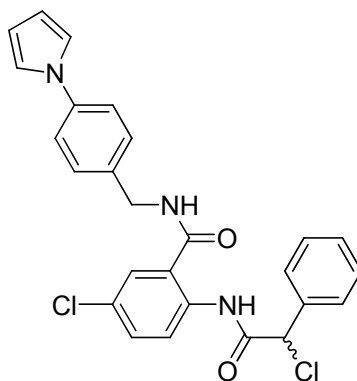
$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$  (484.42)  
gelber Feststoff

**$^1\text{H}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 1.06 (t, 6H,  $^3J = 7.0$  Hz, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (q, 4H,  $^3J = 7.0$  Hz, 2  $\text{CH}_2$ ), 4.33 (d, 2H,  $^3J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.97 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 6.62 (d, 2H,  $^3J = 8.7$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.13 (d, 2H,  $^3J = 8.7$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.38-7.43 (m, 3H,  $H$ -Aryl), 7.52 (dd, 2H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.58 (dd, 1H,  $^3J = 9.00$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.86 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.37 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 9.31 (t, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $\text{HN}-\text{C}=\text{O}$ ), 12.13 (br, s, 1H,  $\text{HN}-\text{C}=\text{O}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 12.3 (2  $\text{CH}_3$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 43.6 (2  $\text{CH}_2$ ), 61.0 ( $\text{CH}$ ), 111.4 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 122.1 ( $\text{C}$ -Aryl), 123.1 ( $\text{CH}$ -Aryl), 124.7 ( $\text{C}$ -Aryl), 127.3 ( $\text{CH}$ -Aryl), 127.7 ( $\text{CH}$ -Aryl), 127.9 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 128.7 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 128.8 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 128.9 ( $\text{CH}$ -Aryl), 131.5 ( $\text{C}$ -Aryl), 136.8 ( $\text{C}$ -Aryl), 137.0 ( $\text{C}$ -Aryl), 146.5 ( $\text{C}$ -Aryl), 165.9 ( $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ ), 166.2 ( $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ ).

**(R,S)-N-(4-(1H-Pyrrol-1-yl)benzyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid  
{Schl-21328}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus *N*-(4-(1*H*-Pyrrol-1-yl)benzyl)-2-amino-5-chlorbenzamid (1.01 g, 3.10 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.54 mL, 3.41 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.65 mL, 4.65 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.41 g (95% d. Th.)

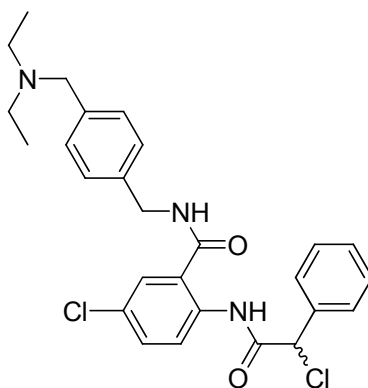
C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (478.37)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 4.50 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, CH), 6.25-6.27 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.34 (t, 2H, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, *H*-Aryl), 7.36-7.44 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.51-7.56 (br, m, 4H, *H*-Aryl), 7.60 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.91 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 8.38 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 9.47 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, HN-C=O), 12.04 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 44.1 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 110.8 (2 CH-Aryl), 120.4 (2 CH-Aryl), 122.6 (2 CH-Aryl), 124.6 (C-Aryl), 125.0 (C-Aryl), 127.5 (2 CH-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 129.2 (2 CH-Aryl), 130.2 (2 CH-Aryl), 132.4 (CH-Aryl), 134.7 (C-Aryl), 135.1 (C-Aryl), 136.5 (C-Aryl), 138.4 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.2 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-((diethylamino)methyl)benzyl)-benzamid {Schl-21332}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-((diethylamino)-methyl)benzyl)benzamid (1.37 g, 3.97 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.69 mL, 4.37 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.83 mL, 5.96 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.87 g (95% d. Th.)

$C_{27}H_{29}Cl_2N_3O_2$  (498.44)  
gelber Feststoff

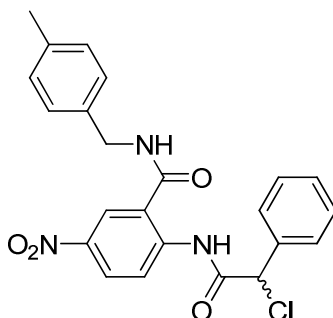
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.24 (t, 6H,  $^3J = 7.2$  Hz, 2  $CH_3$ ), 2.97-3.03 (m, 4H, 2  $CH_2$ ), 4.26 (s, 2H,  $CH_2$ ), 4.51 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 5.97 (s, 1H, CH), 7.40-7.43 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.51-7.54 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.59-7.64 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.96 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.36 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.57 (t, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz, *HN*-C=O), 12.05 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 8.1 (2  $CH_3$ ), 42.3 ( $CH_2$ ), 45.4 (2  $CH_2$ ), 54.2 ( $CH_2$ ), 60.9 (CH), 122.3 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.5 (2 CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.0 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 131.0 (2 CH-Aryl), 131.7 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 139.8 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.6 (NH-C=O).

**(*R,S*)-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methylbenzyl)-5-nitrobenzamid {Schl-21333}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6b aus 2-Amino-*N*-(4-methylbenzyl)-5-nitrobenzamid (2.00 g, 6.9 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (1.20 mL, 7.59 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.45 mL, 10.4 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 2.76 g (91% d. Th.)

$C_{23}H_{20}ClN_3O_4$  (437.88)  
gelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

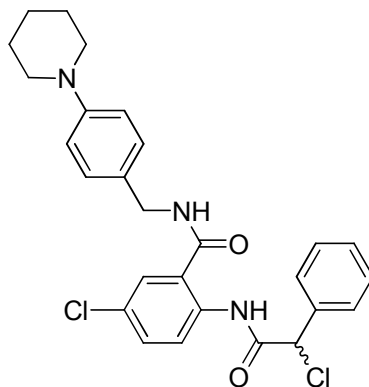
$\delta_H$  (ppm): 2.30 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.48 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 6.06 (s, 1H, CH), 7.16 (d, 2H,  $^3J = 7.9$  Hz, *H*-Aryl), 7.25 (d, 2H,  $^3J = 8.0$  Hz, *H*-Aryl), 7.40-7.43 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.53-7.55 (m, 2H, *H*-Aryl), 8.41 (dd, 1H,  $^3J = 9.3$  Hz,  $^4J = 2.6$  Hz, *H*-Aryl), 8.64 (d, 1H,  $^3J = 9.3$  Hz, *H*-Aryl), 8.73 (d, 1H,  $^4J = 2.7$  Hz, *H*-Aryl), 9.72 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, *HN*-C=O), 12.58 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 20.5 ( $CH_3$ ), 42.5 ( $CH_2$ ), 61.0 (CH), 120.5 (CH-Aryl), 120.9 (C-Aryl), 123.8 (CH-

Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.4 (2 CH-Aryl), 127.9 (2 CH-Aryl), 128.8 (4 CH-Aryl), 129.0 (CH-Aryl), 135.3 (C-Aryl), 136.1 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 142.0 (C-Aryl), 143.7 (C-Aryl), 166.2 (NH-C=O), 166.6 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(piperidin-1-yl)benzyl)benzamid**  
**{Schl-21335}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-(piperidin-1-yl)benzyl)benzamid (1.02 g, 2.98 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.52 mL, 3.28 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.62 mL, 4.47 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.39 g (94% d. Th.)

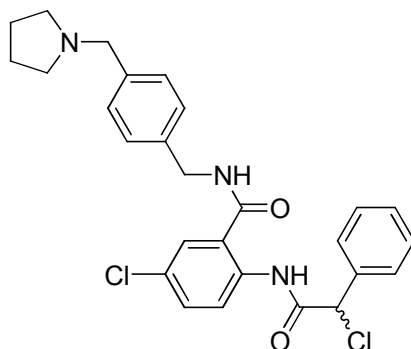
C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (496.43)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.63 (br, s, 2H, Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 1.87 (br, s, 4H, 2 Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 3.43 (br, s, 4H, 2 Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 4.49 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, CH), 7.39-7.53 (br, m, 9H, H-Aryl), 7.60 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.95 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.36 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.56 (s, 1H, HN-C=O), 12.03 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 20.9 (Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 22.1 (2 Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (2 Piperidiny-CH<sub>2</sub> und CH), 122.3 (CH-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 125.2 (C-Aryl), 127.4 (C-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.0 (2 CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.7 (4 CH-Aryl), 128.9 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.6 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-benzamid {Schl-21337}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus 2-Amino-5-chlor-N-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)benzamid (0.55 g, 1.60 mmol) und (R,S)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.28 mL, 1.76 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.33 mL, 2.4 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 533 mg (67% d. Th.)

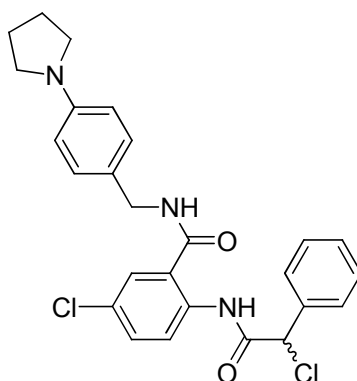
C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (496.43)  
gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.93 (br, s, 4H, 2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 3.03 (br, s, 4H, 2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.51 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, CH), 7.39-7.42 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.50-7.53 (m, 2H, H-Aryl), 7.57-7.62 (br, m, 3H, H-Aryl), 7.94 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.36 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.54 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, HN-C=O), 12.04 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 22.4 (2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 56.2 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH), 122.3 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 125.2 (CH-Aryl), 127.4 (C-Aryl), 127.5 (2 CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.6 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 130.4 (CH-Aryl), 131.7 (C-Aryl), 136.2 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 139.7 (C-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.6 (NH-C=O).

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)benzamid {Schl-21341}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)benzamid (1.05 g, 3.19 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.55 mL, 3.51 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.67 mL, 4.79 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.05 g (68% d. Th.)

$C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_2$  (482.40)  
rosa Feststoff

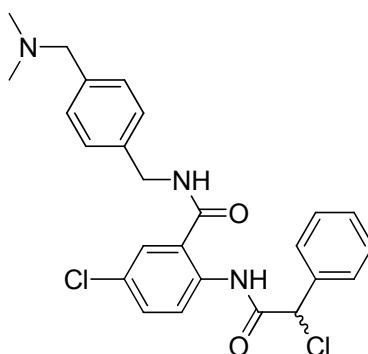
$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.92-1.96 (m, 4H, 2 Pyrrolidiny- $CH_2$ ), 3.18-3.21 (m, 4H, 2 Pyrrolidiny- $CH_2$ ), 4.35 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $CH_2$ ), 5.97 (s, 1H, CH), 6.51 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.15 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.38-7.43 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.52 (dd, 2H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 2.0$  Hz, *H*-Aryl), 7.58 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.85 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.37 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 9.31 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, *HN*-C=O), 12.12 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 24.7 (2 Pyrrolidiny- $CH_2$ ), 42.3 ( $CH_2$ ), 47.3 (2 Pyrrolidiny- $CH_2$ ), 61.0 (CH), 111.5 (*C*-Aryl), 122.1 (*C*-Aryl), 123.1 (CH-Aryl), 127.3 (CH-Aryl), 127.7 (*C*-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 128.5 (3 CH-Aryl), 128.7 (3 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 131.5 (*C*-Aryl), 136.7 (*C*-Aryl), 137.0 (*C*-Aryl), 165.9 (NH-C=O), 166.2 (NH-C=O).

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-((dimethylamino)methyl)-benzyl)-benzamid {Schl-21345}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 6c aus 2-Amino-5-chlor-*N*-(4-((dimethylamino)methyl)benzyl)benzamid (1.21 g, 3.80 mmol) und (*R,S*)-2-Chlor-2-phenylacetylchlorid (0.66 mL, 4.18 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.79 mL, 5.70 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1.50 g (84% d. Th.)

$C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_2$  (470.39)  
gelber Feststoff

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

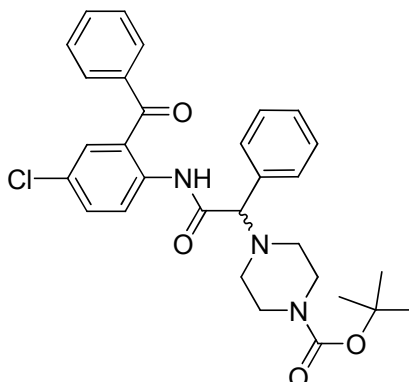
$\delta_H$  (ppm): 2.49 (s, 6H, 2  $CH_3$ ), 3.82 (s, 2H,  $CH_2$ ), 4.57 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 5.41 (s, 1H, CH), 7.31-7.34 (br, m, 6H, *H*-Aryl), 7.38-7.40 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.48-7.51 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.76 (s, 1H, *H*-Aryl), 8.00 (br, s, 1H, *HN*-C=O), 8.42 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 12.07 (br, s, 1H, *HN*-C=O)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $\text{d}_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 (2  $\text{CH}_3$ ), 62.0 ( $\text{CH}$ ), 76.7 ( $\text{CH}_2$ ), 122.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 122.7 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.4 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.8 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.2 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.5 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.7 ( $\text{C-Aryl}$ ), 128.9 (3  $\text{CH-Aryl}$ ), 129.0 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 129.1 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 130.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 132.1 ( $\text{C-Aryl}$ ), 136.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.2 ( $\text{C-Aryl}$ ), 166.6 ( $\text{NH-C=O}$ ), 167.4 ( $\text{NH-C=O}$ ).

## 6.7 Darstellung der Testsubstanzen

### (R,S)-tert-Butyl-4-(2-(2-benzoyl-4-chlorphenylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)piperazin-1-carboxylat {Schl-9136} (57)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.92 g, 5.00 mmol) und N-Boc-Piperazin (2.79 g, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.39 mL, 10 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit MTBE/Isohexan (1:3).

Ausbeute: 2.51 g (94% d. Th.)

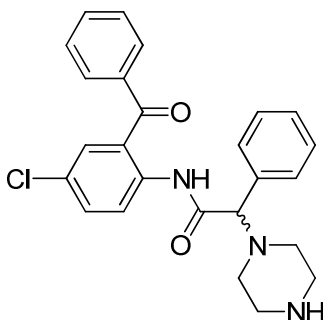
$C_{30}H_{32}ClN_3O_4$  (534.05)

gelber Feststoff

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.42 (s, 9H, 3  $CH_3$ ), 2.40-2.57 (br, s, 4H, 2 Piperazinyll- $CH_2$ ), 3.47-3.62 (br, s, 4H, 2 Piperazinyll- $CH_2$ ), 4.00 (s, 1H, CH), 7.28-7.41 (m, 5H, H-Aryl), 7.47-7.56 (m, 4H, H-Aryl), 7.66 (t, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz, H-Aryl), 7.76 (d, 2H,  $^3J = 7.2$  Hz, H-Aryl), 8.58 (d, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz H-Aryl), 11.79 (s, 1H, HN-C=O).

### (R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenyl-2-(piperazin-1-yl)acetamid {Schl-21051}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 2 aus (R,S)-tert-Butyl-4-(2-(2-benzoyl-4-chlorphenylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)piperazin-1-carboxylat (2.51 g, 4.70 mmol) hergestellt.

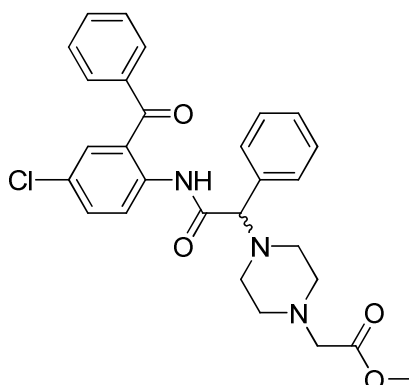
Ausbeute: 2.02 g (91% d.Th.)

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (433.92)  
weißer Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.40-2.47 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.95-2.97 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 1H, CH), 7.28-7.38 (m, 5H, *H*-Aryl), 7.46-7.56 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.65 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, *H*-Aryl), 7.77 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, *H*-Aryl), 8.57 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz *H*-Aryl), 11.71 (s, 1H, HN-C=O).

**(*R,S*)-Methyl-2-(4-(2-(2-benzoyl-4-chlorphenylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)piperazin-1-yl)acetat {Schl-21053} (63)**



(*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-phenyl-2-(piperazin-yl)acetamid (2.66 g, 5.30 mmol) und NaHCO<sub>3</sub> (1.56 g, 18.6 mmol) wurden in Aceton suspendiert. Die Zugabe des Chlorsäuremethylesters (0.63 g, 5.80 mmol) erfolgte tropfenweise über einen Zeitraum von 3 min. Der Reaktionsansatz wurde 22 h unter Rückfluss erhitzt, der dabei ausgefallene Niederschlag wurde aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 1.79 g (67% d. Th.)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (505.99)  
gelber Feststoff

Smp.: 140 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.58 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.70 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 1H, CH), 7.27-7.33 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.35-7.37 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.46-7.49 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.52-7.56 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.64-7.68 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.76-7.79 (m, 2H *H*-Aryl), 8.56-8.58 (m, 1H, *H*-Aryl), 11.66 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 51.0 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.2 (N-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 76.7 (CH), 123.0 (CH-Aryl), 126.0 (C-Aryl), 127.5 (C-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 130.0 (2 CH-Aryl), 132.0 (CH-Aryl), 133.0 (CH-Aryl), 133.4 (C-Aryl), 135.1 (C-Aryl), 137.8 (C-Aryl), 138.0 (C-Aryl), 170.5 (NH-C=O), 171.0 (C(O)OCH<sub>3</sub>), 197.1 (C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3223 (m), 2831 (m), 1756 (m), 1688 (m), 1653 (m), 1569 (w), 1504 (s), 1396 (w), 1281 (m), 1245 (m), 1161 (s), 1019 (m), 948 (m), 880 (s), 808 (w), 739 (s), 457 (w).

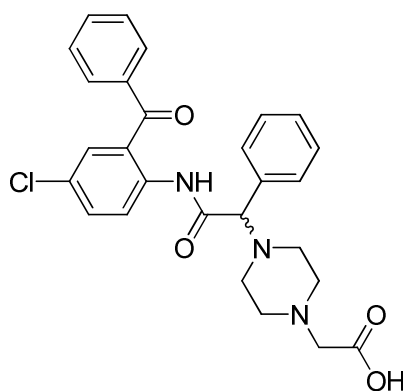
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 506 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 505.1768, gefunden: 505.1758.

**(R,S)-2-(4-(2-(2-Benzoyl-4-chlorophenylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)piperazin-1-yl)essigsäure {Schl-21054} (64)**



(R,S)-Methyl-2-(4-(2-(2-benzoyl-4-chlorophenylamino)-2-oxo-1-phenylethyl)piperazin-1-yl)-acetat (0.76 mg, 1.50 mmol) wurde in einer THF/MeOH-Mischung gelöst und eine 1 M LiOH-Lösung (0.054 g, 2.25 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend mit 1 M HCl auf einen pH-Wert von 5-6 eingestellt und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und danach über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und im FV getrocknet.

Ausbeute: 420 mg (57% d. Th.)

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (491.97)

gelber Feststoff

**Smp.:** 131 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.67-2.70 (m, 1H, Piperazinyl-CHH), 2.79-2.82 (m, 1H, Piperazinyl-CHH), 3.00-3.03 (m, 1H, Piperazinyl-CHH), 3.21-3.27 (m, 1H, Piperazinyl-CHH), 3.57-3.65 (br, m, 2H, 2 Piperazinyl-CHH), 3.74-3.86 (br, m, 2H, 2 Piperazinyl-CHH), 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COOH), 4.21 (s, 1H, CH), 7.32-7.38 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.51-7.59 (br, m, 4H, H-Aryl), 7.67-7.74 (br, m, 3H, H-Aryl), 8.62 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 11.97 (s, 1H, HN-C=O).



**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 43.3 (Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 46.7 (Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 63.7 (Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 64.1 (N- $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$ ), 65.8 (Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 75.0 (CH), 122.7 (CH-Aryl), 125.0 (C-Aryl), 127.9 (C-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.1 (CH-Aryl), 129.2 (2 CH-Aryl), 130.0 (2 CH-Aryl), 132.9 (CH-Aryl), 133.5 (CH-Aryl), 133.7 (CH-Aryl), 134.2 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 138.0 (C-Aryl), 166.0 (NH-C=O), 169.4 (C(O)OH), 198.6 (C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3294 (m), 2245 (m), 1688 (s), 1595 (m), 1571 (s), 1496 (m), 1449 (s), 1285 (m), 1249 (m), 1153 (w), 1001 (m), 902 (m), 724 (s), 699 (s), 643 (m), 427 (m).

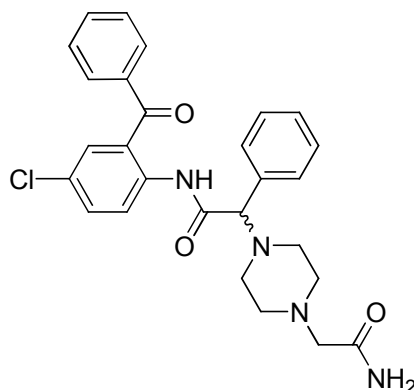
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 492 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 492.2412, gefunden: 492.2400.

**(R,S)-2-(4-(2-Amino-2-oxoethyl)piperazin-1-yl)-N-(2-benzoyl-4-chlorophenyl)-2-phenylacetamid {Schl-21056} (62)**



(R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-phenyl-2-(piperazin-1-yl)acetamid (0.65 g, 1.50 mmol) und  $\text{NaHCO}_3$  (0.38 g, 4.50 mmol) wurden in MeOH suspendiert. Bromacetamid (0.29 g 2.10 mmol) wurde portionsweise zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt und nach Zugabe von EtOAc und  $\text{H}_2\text{O}$ , bis zur Phasentrennung, wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit EtOAc/MeOH (6:0.1).

Ausbeute: 571 mg (77 % d. Th.)

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$  (490.98)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 205 °C

**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.52 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 2.66 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 3.24 (s,

2H,  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ), 4.00 (s, 1H, CH), 5.65 (br, s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.00 (br, s, 1H,  $\text{NH}_2$ ) 7.30-7.34 (m, 5H, *H*-Aryl), 7.46-7.56 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.64-7.68 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.76-7.78 (m, 2H, *H*-Aryl), 8.56 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 11.68 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 51.4 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 53.2 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 61.2 ( $\text{N-CH}_2\text{-CONH}_2$ ), 76.7 (CH), 123.0 (*C*-Aryl), 125.9 (*C*-Aryl), 127.5 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 130.0 (2 CH-Aryl), 132.0 (CH-Aryl), 133.1 (CH-Aryl), 133.4 (CH-Aryl), 135.0 (*C*-Aryl), 137.7 (*C*-Aryl), 137.9 (*C*-Aryl), 170.8 ( $\text{NH-C=O}$ ), 173.1 ( $\text{C=O-NH}_2$ ), 197.1 ( $\text{C=O}$ ).

### IR (ATR)

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3490 (w), 3369 (w), 2815 (w), 1695 (s), 1645 (m), 1505 (s), 1298 (m), 1282 (m), 1251 (m), 943 (m), 724 (s), 697 (m), 686 (m), 649 (m).

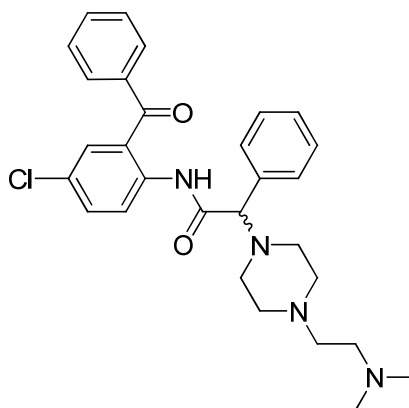
### MS (EI, 70 eV)

$m/z$  (%): 56 (5), 77 (6), 91 (10), 104 (10), 232 (100), 257 (3) 490 (3)  $[\text{M}]^+$ .

### MS (EI-HRMS)

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 490.1772, gefunden: 490.1754.

### **(*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)piperazin-1-yl)phenylacetamid {Schl-21058} (65)**



(*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-phenyl-2-(piperazin-1-yl)acetamid (0.59 g, 1.36 mmol) und  $\text{NaHCO}_3$  (0.40 g, 4.76 mmol) wurden in einer 2-Propanol/Methanol-Mischung (1:10) suspendiert. Eine Lösung aus 1-Chlor-2-dimethyl-aminomethan x HCl (0.24 g, 1.63 mmol) und  $\text{NaHCO}_3$  (0.40 g, 4.76 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) wurde zugetropft und 48 h auf 80 °C erhitzt. Nach Zugabe von EtOAc und  $\text{H}_2\text{O}$ , bis zur Phasentrennung, wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  (94:5:1).

Ausbeute: 89 mg (13% d. Th.)

$C_{29}H_{33}ClN_4O_2$  (505.05)  
gelber Feststoff

Smp.: 108 °C

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.56 (s, 6H, 2  $CH_3$ ), 2.41-2.58 (br, m, 12H, 4 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $NCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ), 3.96 (s, 1H, CH), 7.27-7.37 (m, 5H,  $H$ -Aryl), 7.45-7.55 (m, 4H,  $H$ -Aryl), 7.63-7.69 (m, 1H,  $H$ -Aryl), 7.75-7.79 (m, 2H,  $H$ -Aryl), 8.54-8.57 (m, 1H,  $H$ -Aryl), 11.62 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 45.7 (2  $CH_3$ ), 53.2 (2  $CH_2$ ), 56.1 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 56.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 76.8 (CH), 123.0 (C-Aryl), 126.1 (C-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 130.0 (2 CH-Aryl), 131.8 (CH-Aryl), 133.0 (CH-Aryl), 133.3 (CH-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 137.7 (C-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 171.1 (NH-C=O), 196.0 (C=O).

IR (ATR)

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3187 (w), 2921 (w), 2821 (w), 1688 (m), 1640 (m), 1501 (s), 1446 (m), 1277 (m), 1240 (m), 944 (m), 698 (m), 647 (m), 453 (m), 411 (m).

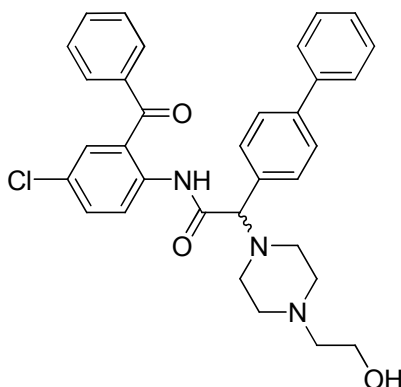
MS (ESI)

$m/z$  (%): 505 (100)  $[M+H]^+$ .

MS (ESI-HRMS)

$m/z$  berechnet für  $C_{29}H_{34}ClN_4O_3$   $[M+H]^+$ : 505.2370, gefunden: 505.2398.

**(R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-(biphenyl-4-yl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)acetamid {Schl-21072} (94)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-(biphenyl-4-yl)-2-bromacetamid (0.61 g, 1.20 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.45 mL, 3.60 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.33 mL, 2.40 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit Aceton.

Ausbeute: 398 mg (60% d. Th.)

$C_{33}H_{32}ClN_3O_3$  (554.08)  
gelber Feststoff

Smp.: 147 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.50-2.59 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.63-2.65 (br, m, 4H, Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 3.58 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.04 (s, 1H, CH), 7.30-7.36 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.39-7.57 (br, m, 12H, *H*-Aryl), 7.63-7.69 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.77 (d, 2H,  $^4J = 1.5$  Hz, *H*-Aryl), 8.60 (d, 1H,  $^3J = 9.6$  Hz, *H*-Aryl), 11.68 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 52.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.7 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.1 (2  $\text{CH}_2$ ), 77.4 (CH), 123.1 (*C*-Aryl), 126.1 (*C*-Aryl), 127.0 (3 CH-Aryl), 127.4 (2 CH-Aryl), 127.5 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 129.3 (2 CH-Aryl), 130.0 (2 CH-Aryl), 132.0 (CH-Aryl), 133.0 (CH-Aryl), 133.4 (CH-Aryl), 134.2 (*C*-Aryl), 137.8 (*C*-Aryl), 138.0 (*C*-Aryl), 140.5 (*C*-Aryl), 141.3 (*C*-Aryl), 171.0 ( $\text{NH-C=O}$ ), 197.1 ( $\text{C=O}$ ).

IR (ATR)

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3193 (w), 2942 (w), 2819 (w), 1693 (m), 1640 (m), 1499 (s), 1485 (s), 1277 (m), 1237 (m), 1011 (m), 737 (s), 691 (s), 383 (m).

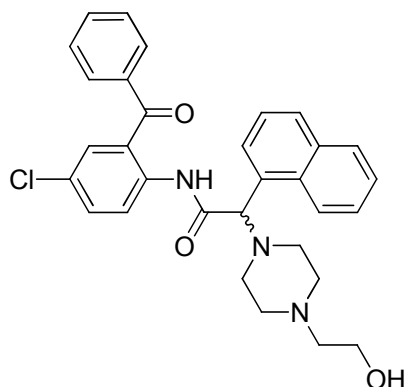
MS (ESI)

$m/z$  (%): 553 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS (ESI-HRMS)

$m/z$  berechnet für  $C_{33}H_{33}ClN_3O_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 554.2210, gefunden: 554.2213.

**(*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamid {Schl-21073} (93)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-brom-2-(naphthalen-1-yl)acetamid (1.39 g, 2.90 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.07 mL, 8.70 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.81 mL, 5.80 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit Aceton.

Ausbeute: 955 mg (62% d. Th.)

 $C_{31}H_{30}ClN_3O_3$  (528.04)  
gelber Feststoff

Smp.: 97 °C

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.1 MHz) $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.61-2.69 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.71 (br, s, 4H, Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 2.96 (br, s, 1H, OH), 3.60 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.86 (s, 1H, CH), 7.39-7.57 (br, m, 7H, H-Aryl), 7.64-7.69 (m, 2H, H-Aryl), 7.75-7.85 (br, m, 4H, H-Aryl), 8.40 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz, H-Aryl), 8.56 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, H-Aryl), 11.74 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ). $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz) $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 52.3 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.1 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 58.8 (2  $\text{CH}_2$ ), 77.0 (CH), 122.6 (CH-Aryl), 123.3 (C-Aryl), 124.9 (C-Aryl), 125.4 (2 CH-Aryl), 126.2 (2 CH-Aryl), 127.1 (CH-Aryl), 128.2 (2 CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.5 (CH-Aryl), 129.5 (2 CH-Aryl), 131.3 (CH-Aryl), 131.6 (CH-Aryl), 131.8 (CH-Aryl), 132.6 (C-Aryl), 133.0 (C-Aryl), 133.7 (C-Aryl), 137.4 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 170.5 (NH-C=O), 196.0 (C=O).

IR (ATR)

 $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3245 (w), 2941 (w), 2818 (w), 1691 (m), 1647 (m), 1494 (s), 1394 (m), 1282 (m), 1245 (m), 949 (m), 794 (m), 776 (m), 700 (m), 412 (m).

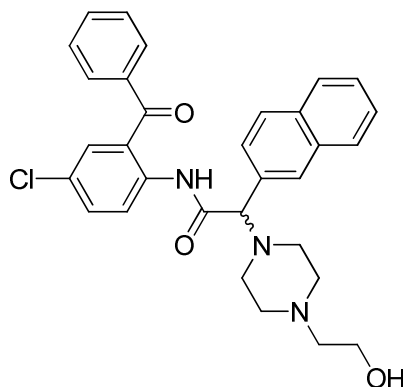
MS (ESI)

 $m/z$  (%): 528 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS (ESI-HRMS)

 $m/z$  berechnet für  $C_{31}H_{31}ClN_3O_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 528.2054, gefunden: 528.2076.

**(R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-(naphthalen-2-yl)-acetamid {Schl-21078} (92)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-brom-2-(naphthalen-2-yl)acetamid (3.03 g, 6.30 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.31 mL, 18.9 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.75 mL, 12.6 mmol) hergestellt. Die

Reinigung erfolgte mittels SC mit Aceton.

Ausbeute: 2.88 g (86% d. Th.)

$C_{31}H_{30}ClN_3O_3$  (528.04)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 84 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.57-2.63 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.67-2.69 (br, s, 4H, Piperazinyl- $CH_2$ ), 2.79 (br, s, 1H, OH), 3.59 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $CH_2OH$ ), 4.16 (s, 1H, CH), 7.44-7.57 (br, m, 7H, *H*-Aryl), 7.64-7.70 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.76-7.82 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.85 (s, 1H, *H*-Aryl), 8.55 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, *H*-Aryl), 11.72 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 52.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.2 (2  $CH_2$ ), 77.4 (CH), 123.1 (CH-Aryl), 125.7 (C-Aryl), 126.1 (C-Aryl), 126.3 (2 CH-Aryl), 127.6 (2 CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.5 (CH-Aryl), 128.6 (3 CH-Aryl), 128.7 (CH-Aryl), 130.0 (CH-Aryl), 132.0 (CH-Aryl), 132.8 (CH-Aryl), 133.1 (CH-Aryl), 133.2 (C-Aryl), 133.3 (C-Aryl), 133.4 (C-Aryl), 137.8 (C-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 170.8 (NH-C=O), 197.2 (C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3240 (w), 2819 (w), 1693 (m), 1644 (m), 1494 (s), 1281 (m), 1243 (m), 1011 (m), 947 (m), 744 (m), 699 (m), 477 (m).

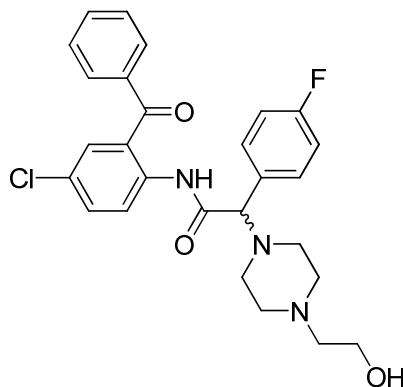
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 528 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{31}H_{31}ClN_3O_3$   $[M+H]^+$ : 528.2054, gefunden: 528.2079.

**(*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-(4-fluorophenyl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)acetamide {Schl-21082} (88)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorophenyl)-2-brom-2-(4-fluorophenyl)acetamid (2.59 g, 5.8 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.14 mL,

17.4 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.61 mL, 11.6 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit Aceton.

Ausbeute: 2.46 g (85% d. Th.)

$C_{27}H_{27}ClFN_3O_3$  (495.97)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 155 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.50-2.58 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.62-2.65 (m, 4H, Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.57 (t, 2H,  $^3J = 5.4$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.99 (s, 1H, CH), 6.97-7.03 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.32-7.37 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.46-7.56 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.63-7.69 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.52-7.78 (m, 2H, *H*-Aryl), 8.56 (d, 1H,  $^3J = 9.7$  Hz, *H*-Aryl), 11.64 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 52.5 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.7 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.1 (2  $CH_2$ ), 75.9 (CH), 115.5 (CH-Aryl), 115.8 (CH-Aryl), 123.0 (C-Aryl), 126.0 (C-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 130.0 (2 CH-Aryl), 130.5 (CH-Aryl), 130.6 (CH-Aryl), 130.9 (CH-Aryl), 132.0 (CH-Aryl), 133.1 (C-Aryl), 133.4 (CH-Aryl), 137.7 (C-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 162.6 (d,  $^1J = 251.0$  Hz, CF), 170.7 (NH-C=O), 197.2 (C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3181 (w), 3116 (w), 2945 (w), 2809 (w), 1688 (m), 1639 (m), 1566 (m), 1502 (s), 1244 (m), 1227 (m), 1156 (m), 946 (m), 691 (m), 644 (m), 407 (m).

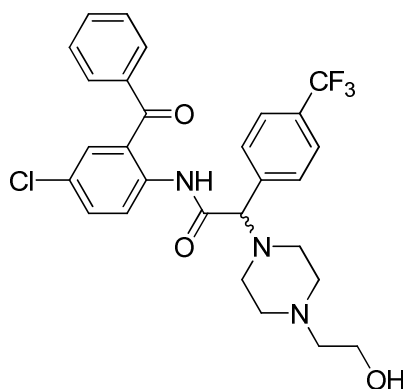
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 495 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{27}H_{28}ClFN_3O_3$   $[M+H]^+$ : 496.1803, gefunden: 496.1802.

**(*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-(4-trifluoromethylphenyl)acetamid {Schl-21091} (91)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-brom-2-(4-(trifluormethyl)phenyl)acetamid (2.28 g, 4.60 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.69 mL, 13.8 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.28 mL, 9.20 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit Aceton.

Ausbeute: 1.59 g (63% d. Th.)

$C_{28}H_{27}ClF_3N_3O_3$  (545.98)  
gelber Feststoff

Smp.: 162 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.52-2.58 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.65 (br, s, 4H, Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 3.57 (t, 2H,  $^3J = 5.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.09 (s, 1H, CH), 7.48-7.59 (br, m, 8H, *H*-Aryl), 7.64-7.68 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.77 (dd, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, *H*-Aryl), 8.55 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, *H*-Aryl), 11.69 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125.8 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 52.4 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.7 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.0 (2  $\text{CH}_2$ ), 76.1 (CH), 123.0 (CH-Aryl), 125.6 (2 CH-Aryl), 126.0 (C-Aryl), 127.8 (C-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 129.4 (2 CH-Aryl), 130.0 (3 CH-Aryl), 132.1 (CH-Aryl), 133.1 (CH-Aryl), 133.5 (C-Aryl), 137.7 (2 C-Aryl), 139.0 (C-Aryl), 170.6 (NH-C=O), 197.2 (C=O).

Der  $\text{CF}_3$ -Kohlenstoff ist im Spektrum überlagert.

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3237 (w), 2944 (w), 2882 (w), 2820 (w), 1688 (m), 1646 (m), 1497 (s), 1322 (s), 1159 (m), 1113 (s), 1066 (s), 1013 (m), 700 (m), 381 (m).

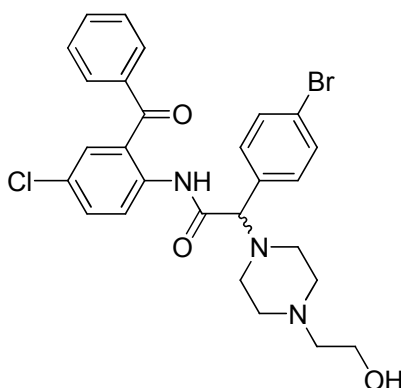
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 546 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{28}H_{28}ClF_3N_3O_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 546.1771, gefunden: 496.1810.

**(*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-bromphenyl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-acetamid {Schl-21092} (90)**





Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-*N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-brom-2-(4-bromphenyl)acetamid (3.05 g, 6.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.21 mL, 180 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.67 mL, 12.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit Aceton.

Ausbeute: 2.39 g (71% d. Th.)

$C_{27}H_{27}BrClN_3O_3$  (556.88)

brauner Feststoff

**Smp.:** 178 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 500.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.55-2.62 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.69 (br, s, 4H, Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.61 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.98 (s, 1H, CH), 7.25 (d, 2H,  $^3J = 8.9$  Hz, *H*-Aryl), 7.45 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, *H*-Aryl), 7.48-7.50 (m, 2H, *H*-Aryl), 7.54 (t, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz, *H*-Aryl), 7.64-7.68 (m, 1H, *H*-Aryl), 7.76 (dd, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, *H*-Aryl), 8.54-8.56 (m, 1H, *H*-Aryl), 11.65 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 125.8 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 52.5 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.1 (2  $CH_2$ ), 76.1 (CH), 122.5 (*C*-Aryl), 123.0 (*C*-Aryl), 125.9 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 130.0 (2 CH-Aryl), 130.6 (2 CH-Aryl), 131.9 (2 CH-Aryl), 132.1 (CH-Aryl), 133.1 (CH-Aryl), 133.5 (*C*-Aryl), 134.1 (*C*-Aryl), 137.7 (*C*-Aryl), 137.8 (*C*-Aryl), 170.3 ( $NH-C=O$ ), 197.3 ( $C=O$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3485 (w), 3175 (w), 2808 (w), 1682 (m), 1645 (m), 1501 (s), 1288 (m), 1255 (m), 1013 (m), 832 (m), 736 (m), 698 (m), 456 (m), 405 (m).

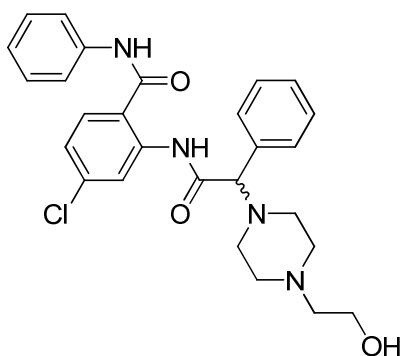
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 557 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{27}H_{28}BrClN_3O_3$   $[M+H]^+$ : 556.1003, gefunden: 556.1029.

**(*R,S*)-4-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-phenylbenzamid {Schl-21100}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-4-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-phenylbenzamid (0.39 g, 1.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.37 mL, 3.00 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.28 mL, 2.00 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit Aceton.

Ausbeute: 211 mg (43% d. Th.)

$C_{27}H_{29}ClN_4O_3$  (493.00)  
gelber Feststoff

Smp.: 90 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.39-2.56 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.62 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 2.87 (br, s, 1H, OH), 3.53 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.95 (s, 1H, CH), 6.95 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 2.1$  Hz, *H*-Aryl), 7.20 (t, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.29-7.34 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.37-7.42 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.46 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 7.70-7.72 (m, 2H, *H*-Aryl), 8.25 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ), 8.25 (d, 1H,  $^4J = 2.1$  Hz, *H*-Aryl), 11.69 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125.8 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 52.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.1 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.5 (2  $\text{CH}_2$ ), 76.3 (CH), 120.7 (2 *C*-Aryl), 121.1 (CH-Aryl), 121.9 (CH-Aryl), 123.4 (CH-Aryl), 125.3 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 128.9 (3 CH-Aryl), 129.1 (3 CH-Aryl), 135.0 (CH-Aryl), 137.4 (C-Aryl), 138.6 (C-Aryl), 139.4 (C-Aryl), 166.2 (NH-C=O), 170.7 (NH-C=O).

IR (ATR)

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3245 (w), 2940 (w), 2881 (w), 2820 (w), 1657 (m), 1569 (m), 1542 (m), 1499 (s), 1430 (m), 1408 (m), 1322 (m), 1251 (m), 753 (s), 692 (s), 508 (m).

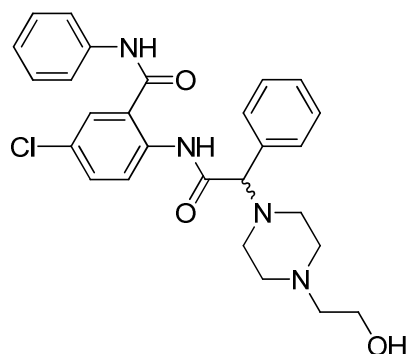
MS (ESI)

$m/z$  (%): 493 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS (ESI-HRMS)

$m/z$  berechnet für  $C_{27}H_{30}ClN_4O_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 493.2006, gefunden: 493.2023.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-phenylbenzamid {Schl-21104} (114)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-phenylbenzamid (0.40 g, 1.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.37 mL, 3.00 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.28 mL, 2.00 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (16:1).

Ausbeute: 211 mg (43% d. Th.)

C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (493.00)

gelber Feststoff

Smp.: 60 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.42-2.54 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.62 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.90 (br, s, 1H, OH), 3.51 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.95 (s, 1H, CH), 7.20 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, *H*-Aryl) 7.26-7.31 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.34-7.41 (m, 5H, *H*-Aryl), 7.57 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 7.67-7.69 (m, 2H, *H*-Aryl), 8.28 (br, s, 1H, HN-C=O), 8.40 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 11.54 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125.8 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 76.6 (CH), 120.6 (2 CH-Aryl), 123.4 (C-Aryl), 124.8 (C-Aryl), 125.2 (CH-Aryl), 126.6 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 129.1 (2 CH-Aryl) 132.0 (CH-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.5 (C-Aryl), 165.5 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

IR (ATR)

ν (cm<sup>-1</sup>): 3251 (w), 2939 (w), 2822 (w), 1659 (m), 1490 (s), 1434 (m), 1398 (m), 1323 (m), 1011 (m), 754 (m), 691 (m), 412 (m).

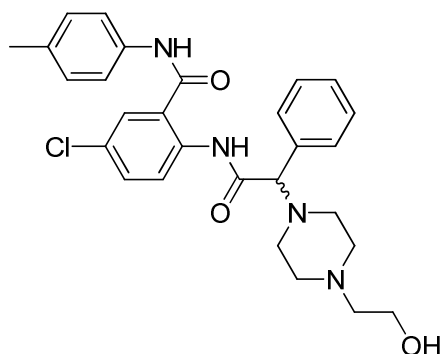
MS (ESI)

m/z (%): 219 (30), 493 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

MS (ESI-HRMS)

m/z berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 493.2006, gefunden: 493.1998.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-*p*-tolylbenzamid {Schl-21109} (117)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N-p*-tolylbenzamid (0.55 g, 1.33 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.49 mL, 3.99 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.37 mL, 2.66 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 264 mg (39% d. Th.)

C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (507.02)

weißer Feststoff

**Smp.:** 156 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.36 (br, s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40-2.64 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.66 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.88 (br, s, 1H, OH), 3.54 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.96 (s, 1H, CH), 7.20 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, *H*-Aryl), 7.28-7.32 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.33-7.40 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.52-7.56 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.98 (br, s, 1H, HN-C=O), 8.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 11.55 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 21.3 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.8 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.4 (2 CH<sub>2</sub>), 76.6 (CH), 117.7 (CH-Aryl), 121.2 (C-Aryl), 123.4 (C-Aryl), 124.9 (CH-Aryl), 126.0 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.4 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.4 (C-Aryl), 165.5 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

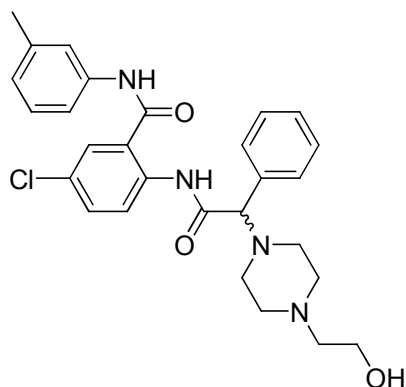
ν (cm<sup>-1</sup>): 3232 (w), 3217 (w), 2832 (w), 1686 (m), 1650 (m), 1493 (s), 1439 (m), 1397 (m), 1283 (m), 1013 (m), 924 (m), 812 (m), 731 (s), 717 (s), 508 (s), 418 (m), 387 (m).

**MS (ESI)**

m/z (%): 219 (20), 507 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 507.2163, gefunden: 507.2201.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-m-tolylbenzamid {Schl-2113} (118)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-m-tolylbenzamid (0.45 g, 1.10 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.40 mL, 3.3 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.31 mL, 2.20 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 227 mg (45% d. Th.)

C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (507.02)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 90 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.39 (br, s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.43-2.56 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.62 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.85 (br, s, 1H, OH), 3.53 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.96 (s, 1H, CH), 7.02 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, H-Aryl), 7.25-7.32 (m, 4H, H-Aryl), 7.34-7.39 (m, 3H, H-Aryl), 7.47 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, H-Aryl), 7.53 (br, s, 1H, H-Aryl), 7.56 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.12 (br, s, 1H, HN-C=O), 8.40 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.55 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 21.5 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 76.6 (CH), 117.7 (CH-Aryl), 121.2 (CH-Aryl), 123.4 (C-Aryl), 124.9 (C-Aryl), 126.0 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 132.0 (CH-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 137.4 (C-Aryl), 139.0 (C-Aryl), 165.5 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

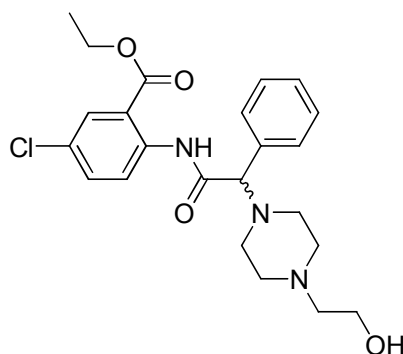
ν (cm<sup>-1</sup>): 3257 (w), 2941 (w), 2821 (w), 1661 (m), 1501 (s), 1489 (s), 1452 (m), 1397 (m), 1291 (m), 1012 (w), 780 (m), 691 (m), 413 (w).

**MS (ESI)**

m/z (%): 219 (26), 507 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 507.2163, gefunden: 507.2127.

**(R,S)-Ethyl-5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-benzoat {Schl-21119}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-Ethyl-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzoat (0.95 g, 2.70 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.99 mL, 8.10 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.76 mL, 5.40 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 851 mg (71% d. Th.)

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (445.94)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 64 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.40 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.51-2.57 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.62 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.57 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.92 (s, 1H, CH), 4.39 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 7.21-7.31 (m, 3H, H-Aryl), 7.35-7.40 (m, 3H, H-Aryl), 7.96 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, H-Aryl), 8.63 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, H-Aryl), 12.11 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.7 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.3 (2 CH<sub>2</sub>), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 77.3 (CH), 117.3 (C-Aryl), 122.0 (CH-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 130.3 (CH-Aryl), 134.1 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 139.6 (C-Aryl), 166.5 (NH-C=O) 171.0 (RO-C=O).

**IR (ATR)**

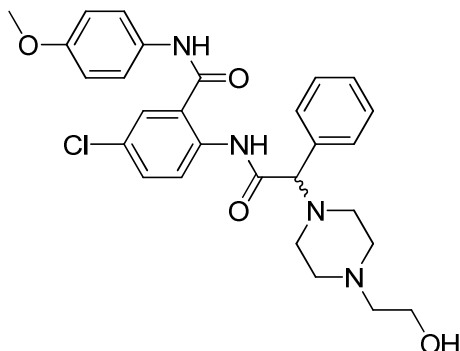
ν (cm<sup>-1</sup>): 3231 (w), 2939 (w), 2821 (w), 1692 (m), 1494 (s), 1238 (s), 1220 (s), 1081 (m), 1010 (m), 698 (m), 395 (m).

**MS (ESI)**

m/z (%): 219 (10), 446 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für  $C_{23}H_{29}ClN_3O_4$   $[M+H]^+$ : 446.1846, gefunden: 446.1837.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methoxyphenyl)benzamid {Schl-21120} (120)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methoxyphenyl)benzamid (0.98 g, 2.40 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.88 mL, 7.20 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.67 mL, 4.80 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 644 mg (51% d. Th.)

$C_{28}H_{31}ClN_4O_4$  (523.02)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 98 °C

 **$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.38-2.54 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.60 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.53 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.83 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.94 (s, 1H,  $CH$ ), 6.92 (d, 2H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.27-7.38 (br, m, 6H,  $H$ -Aryl), 7.55-7.58 (m, 3H,  $H$ -Aryl), 8.12 (s, 1H,  $HN-C=O$ ), 8.39 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.54 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

 **$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 52.5 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 55.5 ( $CH_3$ ), 57.4 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.2 (2  $CH_2$ ), 77.2 ( $CH$ ), 114.2 (2  $CH$ -Aryl), 122.5 (2  $CH$ -Aryl), 123.4 ( $C$ -Aryl), 124.9 ( $C$ -Aryl), 126.5 ( $CH$ -Aryl), 128.3 ( $CH$ -Aryl), 128.4 ( $CH$ -Aryl), 128.7 (2  $CH$ -Aryl), 128.9 (2  $CH$ -Aryl), 130.4 ( $CH$ -Aryl), 131.9 ( $C$ -Aryl), 135.3 ( $C$ -Aryl), 136.7 ( $C$ -Aryl), 157.1 ( $C$ -Aryl), 165.4 ( $NH-C=O$ ), 170.8 ( $NH-C=O$ ).

**IR (ATR)**

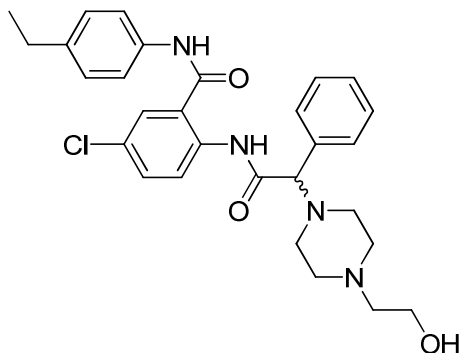
$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3271 (w), 2940 (w), 2823 (w), 1656 (m), 1649 (m), 1496 (s), 1452 (m), 1397 (m), 1243 (m), 826 (m), 755 (m), 698 (m), 521 (m), 412 (m).

**MS (ESI)**

m/z (%): 219 (10), 523 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 523.2112, gefunden: 523.2146.

**(R,S)-5-Chlor-N-(4-ethylphenyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21123} (119)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-ethylphenyl)benzamid (0.42 g, 0.98 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.36 mL, 2.94 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.27 mL, 1.96 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit Aceton.

Ausbeute: 283 mg (55% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (521.05)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 89 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.25 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.38-2.50 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.59 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.66 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.51 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.94 (s, 1H, CH), 7.21 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, H-Aryl), 7.27-7.31 (m, 3H, H-Aryl), 7.35-7.38 (m, 3H, H-Aryl), 7.55-7.58 (m, 3H, H-Aryl), 8.14 (br, s, 1H, HN-C=O), 8.41 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.54 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 15.6 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 76.6 (CH), 120.8 (2 CH-Aryl), 123.3 (C-Aryl), 125.0 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.4 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 129.0 (3 CH-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 135.0 (C-Aryl), 135.3 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 141.5 (C-Aryl), 165.4 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3251 (w), 2962 (w), 2932 (w), 2823 (w), 1658 (m), 1495 (s), 1452 (m), 1397 (m), 1321 (m), 1293 (m), 828 (m), 697 (m), 413 (m).



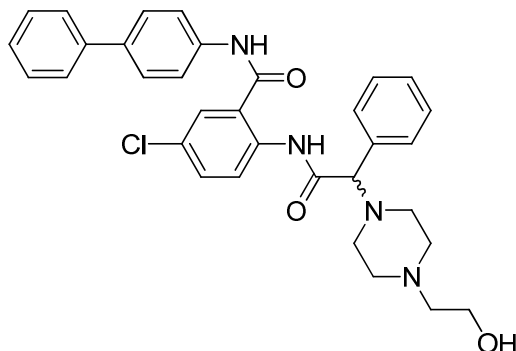
**MS (ESI)**

m/z (%): 219 (11), 521 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 521.2319, gefunden: 521.2325.

**(R,S)-N-(Biphenyl-4-yl)-5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21127} (121)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-N-(Biphenyl-4-yl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid (1.24 g, 2.60 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.95 mL, 7.80 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.72 mL, 5.20 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.06 g (71% d. Th.)

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (569.09)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 127 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.38-2.55 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.60 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.84 (br, s, 1H, OH), 3.49 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.96 (s, 1H, CH), 7.27-7.32 (m, 3H, H-Aryl), 7.34-7.39 (m, 4H, H-Aryl), 7.43-7.48 (m, 2H, H-Aryl), 7.58-7.64 (m, 5H, H-Aryl), 7.75 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, H-Aryl), 8.40 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, H-Aryl), 8.41 (br, s, 1H, HN-C=O), 11.57 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 76.6 (CH), 119.8 (CH-Aryl), 120.9 (2 CH-Aryl), 123.4 (C-Aryl), 124.9 (CH-Aryl), 126.6 (CH-Aryl), 126.8 (2 CH-Aryl), 127.4 (CH-Aryl), 127.6 (2 CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.7 (CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 136.7 (2 C-Aryl), 138.1 (C-Aryl), 140.2 (C-Aryl), 165.5 (NH-C=O), 170.9 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3250 (w), 2940 (w), 2819 (w), 1660 (m), 1485 (s), 1443 (m), 1397 (m), 1320 (m),

1290 (m), 761 (s), 695 (s), 503 (m), 413 (m).

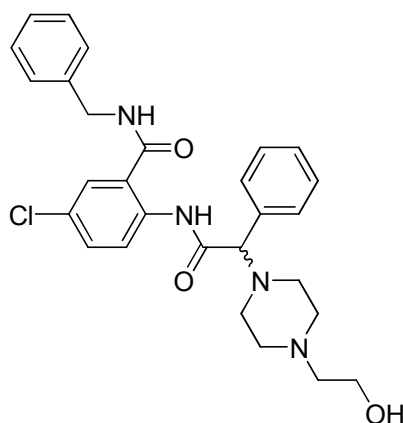
**MS (ESI)**

m/z (%): 416 (11), 569 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 569.2319, gefunden: 569.2354.

**(R,S)-N-Benzyl-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-benzamid {Schl-21128} (124)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-N-Benzyl-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid (1.40 g, 3.39 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.25 mL, 10.2 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.94 mL, 6.78 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.18 g (69% d. Th.)

C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (507.02)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 95 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.51-2.54 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.61 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.96 (br, s, 1H, OH), 3.56 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.93 (s, 1H, CH), 4.66 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, H-Aryl), 6.84 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, HN-C=O), 7.28-7.40 (br, m, 11H, H-Aryl), 7.47 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, H-Aryl), 8.47 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.82 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 43.9 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 76.6 (CH), 123.1 (C-Aryl), 123.3 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 127.5 (3 CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (3 CH-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 167.2 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3270 (w), 2940 (w), 2820 (w), 1648 (m), 1495 (s), 1451 (m), 1397 (m), 1286 (m), 1266 (m), 745 (m), 696 (s), 414 (m).

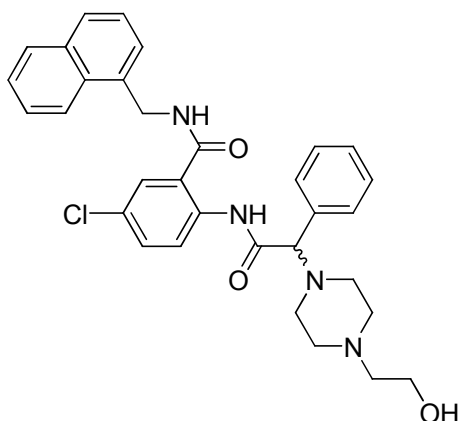
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 219 (11), 507 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 507.2163, gefunden: 507.2155.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(naphthalen-1-ylmethyl)benzamid {Schl-21131} (141)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(naphthalen-1-ylmethyl)benzamid (1.60 g, 3.45 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.27 mL, 10.4 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.96 mL, 6.9 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.62 mg (84% d. Th.)

C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (557.08)

weißer Feststoff

**Smp.:** 132 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.34-2.53 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.59-2.65 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.84 (br, s, 1H, OH), 3.46 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.94 (s, 1H, CH), 5.11 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, H-Aryl), 6.73 (s, 1H, HN-C=O), 7.30-7.33 (m, 4H, H-Aryl), 7.38-7.45 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.54-7.57 (m, 1H, H-Aryl), 7.84-7.94 (br, m, 1H, H-Aryl), 8.03-8.06 (m, 1H, H-Aryl), 8.46 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.88 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 42.0 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 76.6 (CH), 122.9 (C-Aryl), 123.1 (CH-Aryl), 123.2 (CH-Aryl), 125.4 (CH-Aryl), 126.0 (CH-Aryl),

126.2 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 126.8 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.0 (CH-Aryl), 131.2 (C-Aryl), 132.1 (C-Aryl), 132.8 (C-Aryl), 133.9 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 167.1 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3271 (w), 3062 (w), 2940 (w), 2820 (w), 1646 (m), 1498 (s), 1451 (m), 1397 (m), 1286 (m), 1264 (m), 1011 (m), 747 (m), 698 (m), 424 (m), 413 (m).

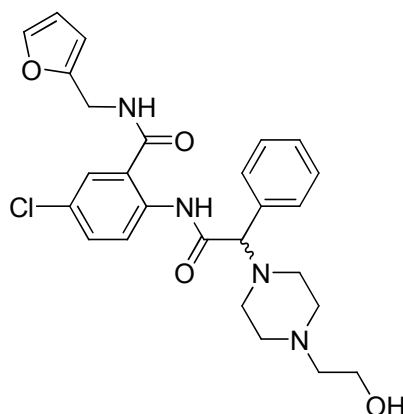
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 219 (10), 557 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 557.2319, gefunden: 557.2351.

**(R,S)-5-Chlor-N-(furan-2-ylmethyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenyl-acetylamino)benzamid {Schl-21134} (135)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenyl-acetylamino)-N-(furan-2-ylmethyl)benzamid (2.34 g, 5.80 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.14 mL, 17.4 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.61 mL, 11.6 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.64 g (51% d. Th.)

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (496.99)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 96 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.53-2.62 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.67-2.69 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.96 (br, s, 1H, OH), 3.60 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.95 (s, 1H, CH), 4.65 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.30-6.31 (m, 1H, H-Aryl), 6.36-6.38 (m, 1H, H-Aryl), 6.72 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, HN-C=O), 7.27-7.41 (br, m, 7H, H-Aryl), 7.45 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl),

8.46 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, *H*-Aryl), 11.76 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 36.9 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.2 (2 CH<sub>2</sub>), 76.4 (CH), 107.9 (CH-Aryl), 110.6 (CH-Aryl), 123.1 (C-Aryl), 123.2 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 132.1 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 142.5 (CH-Aryl), 150.5 (C-Aryl), 167.0 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3271 (w), 2942 (w), 2820 (w), 1650 (m), 1498 (s), 1451 (m), 1397 (m), 1286 (m), 1266 (m), 1010 (m), 735 (m), 698 (m), 416 (m), 388 (m).

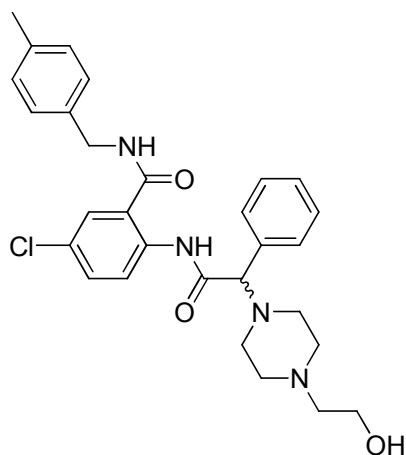
**MS (ESI)**

*m/z* (%): 219 (14), 497 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

*m/z* berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 497.1956, gefunden: 497.1977.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methylbenzyl)benzamid {Schl-21137} (125)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methylbenzyl)benzamid (2.08 g, 4.87 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.79 mL, 14.6 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.36 mL, 9.74 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.30 g (51% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (521.05)

weißer Feststoff

**Smp.:** 98 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49-2.58 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.67 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.58 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.95 (s, 1H, CH), 4.62 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.59 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, HN-C=O), 7.16-7.25 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.30-7.44 (br, m, 7H, *H*-Aryl), 8.49 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 11.81 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 21.1 (CH<sub>3</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.2 (2 CH<sub>2</sub>), 76.6 (CH), 123.1 (C-Aryl), 123.4 (CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 127.7 (2 CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.6 (2 CH-Aryl), 132.1 (C-Aryl), 134.5 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 137.7 (C-Aryl), 167.1 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3291 (w), 2940 (w), 2820 (w), 1649 (m), 1499 (s), 1451 (m), 1398 (m), 1286 (m), 1267 (m), 828 (m), 800 (m), 698 (m), 474 (m), 417 (m).

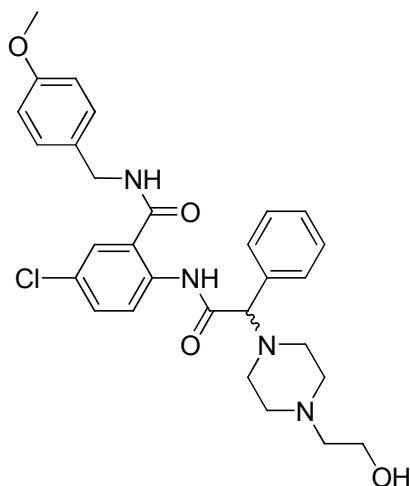
**MS (ESI)**

*m/z* (%): 219 (14), 521 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

*m/z* berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 521.2319, gefunden: 521.2307.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methoxybenzyl)benzamid {Schl-21140} (162)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methoxybenzyl)benzamid (1.48 g, 3.33 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.23 mL, 9.99 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.93 mL, 6.66 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.30 g (72% d. Th.)

$C_{29}H_{33}ClN_4O_4$  (537.05)  
weißer Feststoff

Smp.: 104 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300.1 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.51-2.57 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.63-2.65 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 3.57 (t, 2H,  $^3J = 5.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.94 (s, 1H, CH), 4.59 (t, 2H,  $^3J = 6.0$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ), 6.53 (t, 1H,  $^3J = 4.6$  Hz,  $\text{HN-C=O}$ ), 6.87-6.92 (m, 2H,  $H\text{-Aryl}$ ), 7.25-7.43 (br, m, 7H,  $H\text{-Aryl}$ ), 8.48 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ), 11.78 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 43.5 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 57.7 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.1 (2  $\text{CH}_2$ ), 77.1 (CH), 114.3 (2 CH-Aryl), 123.1 (C-Aryl), 123.4 (CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.1 (2 CH-Aryl), 129.5 (C-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 135.8 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 159.3 (C-Aryl), 167.0 ( $\text{NH-C=O}$ ), 170.8 ( $\text{NH-C=O}$ ).

IR (ATR)

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3274 (w), 2937 (w), 2821 (w), 2773 (w), 1648 (m), 1500 (s), 1452 (m), 1398 (m), 1247 (m), 1032 (m), 1012 (m), 824 (m), 698 (m), 415 (m).

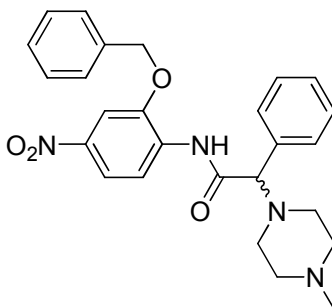
MS (ESI)

$m/z$  (%): 219 (12), 537 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS (ESI-HRMS)

$m/z$  berechnet für  $C_{29}H_{34}ClN_4O_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 537.2269, gefunden: 537.2265.

**(R,S)-N-(2-(Benzyloxy)-4-nitrophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid**  
**{Schl-21141} (108)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-N-(2-(Benzyloxy)-4-nitrophenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.50 g, 3.78 mmol) und 1-Methylpiperazin (1.26 mL, 11.3 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.05 mL, 7.56 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.59 g (91% d. Th.)

$C_{26}H_{28}N_4O_4$  (460.52)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 78 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.12 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.18-2.48 (br, m, 8H, 4 Piperazinyl- $CH_2$ ), 4.00 (s, 1H,  $CH$ ), 5.25 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.27-7.35 (br, m, 5H,  $H$ -Aryl), 7.44-7.59 (br, m, 5H,  $H$ -Aryl), 7.90-7.94 (m, 2H,  $H$ -Aryl), 8.55-8.58 (m, 1H,  $H$ -Aryl), 10.06 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 45.4 ( $CH_3$ ), 54.7 (4 Piperazinyl- $CH_2$ ), 71.6 ( $CH_2$ ), 76.4 ( $CH$ ), 106.3 ( $CH$ -Aryl), 117.9 ( $CH$ -Aryl), 118.5 ( $CH$ -Aryl), 128.4 (2  $CH$ -Aryl), 128.5 ( $CH$ -Aryl), 128.7 (2  $CH$ -Aryl), 128.8 (2  $CH$ -Aryl), 129.0 ( $CH$ -Aryl), 129.1 (2  $CH$ -Aryl), 133.8 ( $C$ -Aryl), 134.7 ( $C$ -Aryl), 135.2 ( $C$ -Aryl), 143.1 ( $C$ -Aryl), 147.1 ( $C$ -Aryl), 170.1 ( $NH-C=O$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3290 (w), 2935 (w), 2839 (w), 2798 (w), 1699 (m), 1588 (m), 1524 (m), 1507 (s), 1334 (s), 1273 (m), 1008 (m), 742 (s), 696 (s), 394 (m).

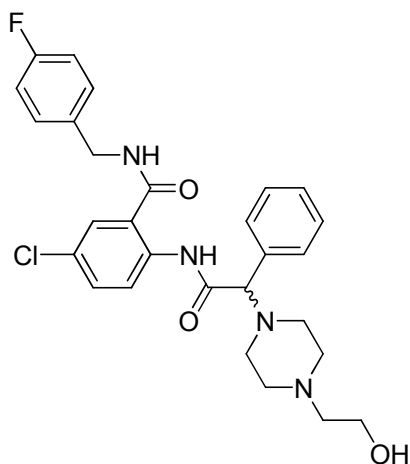
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 189 (3), 258 (10), 461 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{26}H_{29}N_4O_4$   $[M+H]^+$ : 461.2189, gefunden: 461.2179.

**(*R,S*)-5-Chlor-*N*-(4-fluorbenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21143} (157)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-fluorbenzyl)benzamid (1.63 g, 3.80 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.40 mL, 11.4 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.06 mL, 7.60 mmol) hergestellt. Die



Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.17 g (59% d. Th.)

$C_{28}H_{30}ClFN_4O_3$  (525.01)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 103 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 300.1 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.52-2.56 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.65 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 2.79 (br, s, 1H, OH), 3.58 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.93 (s, 1H, CH), 4.55-4.67 (m, 2H,  $CH_2$ ), 6.73 (t, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $HN-C=O$ ), 7.04 (t, 2H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.29-7.39 (br, m, 8H,  $H$ -Aryl), 7.44 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.48 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.79 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 43.2 ( $CH_2$ ), 52.2 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.2 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.1 (2  $CH_2$ ), 76.6 (CH), 115.6 (CH-Aryl), 115.8 (C-Aryl), 123.1 (2 CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 129.3 (CH-Aryl), 129.4 (CH-Aryl), 132.1 (C-Aryl), 133.4 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 162.3 (d,  $^1J = 246.5$  Hz, CF), 167.2 (NH- $C=O$ ), 170.8 (NH- $C=O$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3274 (w), 2941 (w), 2821 (w), 1650 (m), 1497 (s), 1451 (m), 1397 (m), 1220 (m), 824 (m), 698 (m), 486 (m), 414 (m).

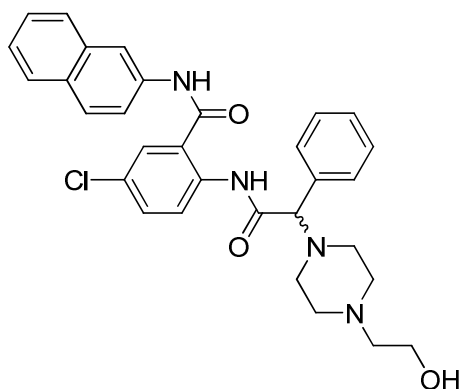
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 219 (8), 525 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{28}H_{31}ClFN_4O_3$   $[M+H]^+$ : 525.2069, gefunden: 525.2101.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(naphthalen-2-yl)benzamid {Schl-21146} (123)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(naphthalen-2-yl)benzamid (0.89 g, 2.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.74 mL, 6.00 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.56 mL, 4.00 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 450 mg (41% d. Th.)

C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (543.06)

weißer Feststoff

Smp.: 133 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500.1 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.19-2.53 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.57 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.71 (br, s, 1H, OH), 3.31-3.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.95 (s, 1H, CH), 7.28-7.33 (br, m, 3H, *H*-Aryl), 7.36 (dd, 3H, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, *H*-Aryl), 7.44-7.52 (br, m, 2H, *H*-Aryl), 7.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.1 Hz, *H*-Aryl), 7.61 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 7.79-7.86 (br, m, 3H, *H*-Aryl), 8.38 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 8.47 (br, s, 1H, HN-C=O), 11.55 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125.8 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.2 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 76.5 (CH), 117.8 (CH-Aryl), 120.3 (CH-Aryl), 123.5 (CH-Aryl), 125.0 (C-Aryl), 125.6 (CH-Aryl), 126.6 (CH-Aryl), 126.8 (CH-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 128.4 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 131.0 (C-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 133.6 (C-Aryl), 134.8 (C-Aryl), 135.1 (C-Aryl), 136.5 (C-Aryl), 165.7 (NH-C=O), 170.9 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

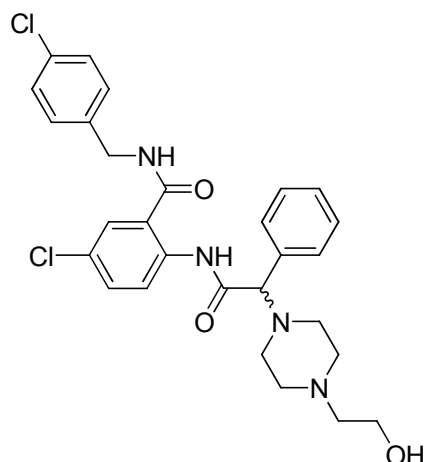
ν (cm<sup>-1</sup>): 3253 (w), 2941 (w), 2820 (w), 1660 (m), 1495 (s), 1453 (m), 1429 (m), 1284 (m), 1263 (m), 1011 (m), 746 (m), 697 (m), 472 (m), 412 (m).

**MS (ESI)**

m/z (%): 219 (6), 543 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 543.2163, gefunden: 543.2166.

**(R,S)-5-Chlor-N-(4-chlorbenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21147} (158)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-chlorbenzyl)benzamid (1.70 g, 3.80 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.40 mL, 11.4 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.06 mL, 7.60 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.44 g (70% d. Th.)

$C_{28}H_{30}Cl_2N_4O_3$  (541.47)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 108 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.52-2.56 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.65 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 3.60 (t, 2H,  $^3J = 4.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.94 (s, 1H, CH), 4.56-4.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.71 (t, 1H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $\text{HN-C=O}$ ), 7.28-7.39 (br, m, 10H, H-Aryl), 7.46 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, H-Aryl), 8.50 (d, 1H,  $^3J = 9.9$  Hz, H-Aryl), 11.79 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.5 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.2 (2  $\text{CH}_2$ ), 76.7 (CH), 122.9 (C-Aryl), 123.1 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 132.3 (C-Aryl), 133.6 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 136.2 (C-Aryl), 137.4 (C-Aryl), 167.2 ( $\text{NH-C=O}$ ), 170.8 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**IR (ATR)**

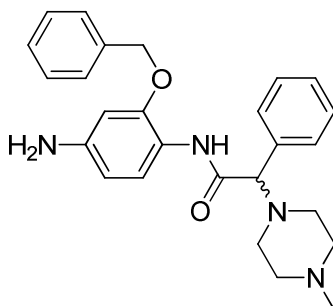
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3293 (w), 2941 (w), 2820 (w), 1650 (m), 1492(s), 1451 (m), 1397 (m), 1286 (m), 1266 (m), 1013 (m), 827 (m), 800 (m), 698 (m), 413 (m), 393 (m).

**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 219 (10), 541 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für  $C_{28}H_{31}Cl_2N_4O_3$   $[M+H]^+$ : 541.1773, gefunden: 541.1798.

**(R,S)-N-(4-Amino-2-(benzyloxy)phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid  
{Schl-21150} (109)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 7 aus (R,S)-N-(2-(Benzyloxy)-4-nitrophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid (1.80 g, 4.00 mmol) und Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (4.50 g, 20.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.59 g (92% d. Th.)

$C_{26}H_{30}N_4O_2$  (430.54)  
rosa Feststoff

**Smp.:** 76 °C

 **$^1H$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.00 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.13-2.26 (br, m, 8H, 4 Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.91 (s, 1H,  $CH$ ), 4.98 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 5.07 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.11 (dd, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 2.2$  Hz, H-Aryl), 6.44 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-Aryl), 7.29-7.32 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.38-7.47 (m, 3H, H-Aryl), 7.53-7.55 (m, 2H, H-Aryl), 7.63 (d, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz, H-Aryl), 9.33 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

 **$^{13}C$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 45.2 ( $CH_3$ ), 54.3 (4 Piperazinyl- $CH_2$ ), 69.6 ( $CH_2$ ), 75.1 ( $CH$ ), 98.6 ( $CH$ -Aryl), 105.3 ( $CH$ -Aryl), 116.2 (C-Aryl), 121.3 ( $CH$ -Aryl), 127.7 (2  $CH$ -Aryl), 127.8 (2  $CH$ -Aryl), 127.9 (2  $CH$ -Aryl), 128.1 ( $CH$ -Aryl), 128.4 ( $CH$ -Aryl), 128.7 (2  $CH$ -Aryl), 136.2 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 145.9 (C-Aryl), 149.2 (C-Aryl-O), 167.7 ( $NH-C=O$ ).

**IR (ATR)**

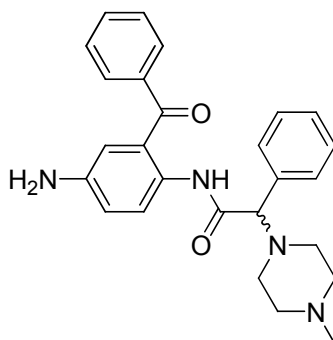
$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3353 (w), 3282 (w), 2936 (w), 2802 (w), 1656 (m), 1529 (s), 1443 (m), 1305 (m), 1174 (m), 1126 (m), 1021 (m), 1011 (m), 737 (m), 704 (m), 489 (m).

**MS (ESI)**

m/z (%): 189 (14), 331 (8), 431 (100)  $[M+H]^+$ , 861.4 (8)  $[2 M+H]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für  $C_{26}H_{31}N_4O_2$   $[M+H]^+$ : 431.2447, gefunden: 431.2442.

**(R,S)-N-(4-Amino-2-(benzoyl)phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid  
{Schl-21157} (116)**

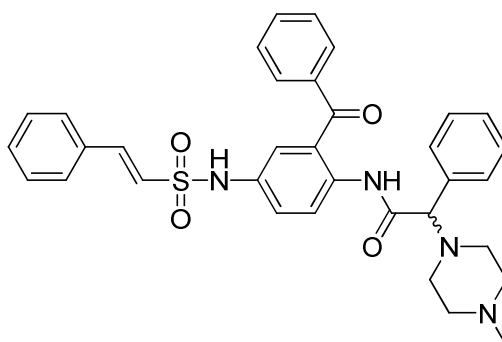
Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 7 aus (R,S)-N-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid (4.11 g, 8.90 mmol) und Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (10.02 g, 44.5 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (15:1).

Ausbeute: 1.24 g (36% d. Th.)

C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (428.53)  
gelber Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.13-2.26 (br, m, 8H, 4 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 1H, CH), 5.23 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.63 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, H-Aryl), 6.73 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, H-Aryl), 7.28 (s, 5H, H-Aryl), 7.51-7.58 (m, 3H, H-Aryl), 7.63-7.67 (m, 1H, H-Aryl), 7.71-7.74 (m, 2H, H-Aryl), 10.41 (br, s, 1H, HN-C=O).

**(R,S)-(E)-N-(2-Benzoyl-4-(phenylvinylsulfonamido)phenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-21160}**

Analog einer Vorschrift von *Beller et al.*<sup>[20]</sup> wurde unter Inertgasbedingungen (R,S)-N-(4-Amino-2-benzoylphenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-phenylacetamid (0.9 g, 2.10 mmol) und (E)-2-Phenylethensulfonylchlorid (0.85 g, 4.20 mmol) in Triethylamin (10.5 mL) suspendiert und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde mittels SC mit DCM/MeOH (5:1) gereinigt.

Ausbeute: 255 mg (18% d. Th.)

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (594.72)  
gelber Feststoff

Smp.: 124 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.39 (br, s, 8H, 4 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 1H, CH), 7.13 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 16 Hz, C=H), 7.24-7.30 (br, m, 3H, H-Aryl), 7.33-7.51 (br, m, 10H, H-Aryl), 7.58-7.65 (m, 3H, H-Aryl), 7.73-7.76 (m, 2H, H-Aryl), 8.43-8.46 (m, 1H, C=H), 11.40 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 31.6 (CH<sub>3</sub>), 47.1 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 56.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 78.6 (CH), 123.9 (CH-Aryl), 127.0 (CH-Aryl), 127.7 (CH-Aryl), 128.3 (C=H), 129.9 (C-Aryl), 130.2 (2 CH-Aryl), 130.3 (3 CH-Aryl), 130.4 (2 CH-Aryl), 130.8 (2 CH-Aryl), 130.9 (2 CH-Aryl), 131.8 (2 CH-Aryl), 132.7 (CH-Aryl), 134.0 (CH-Aryl), 134.7 (C=H), 138.0 (C-Aryl), 138.1 (C-Aryl), 139.9 (C-Aryl), 143.6 (2 C-Aryl), 172.0 (NH-C=O), 199.0 (C=O).

**IR (ATR)**

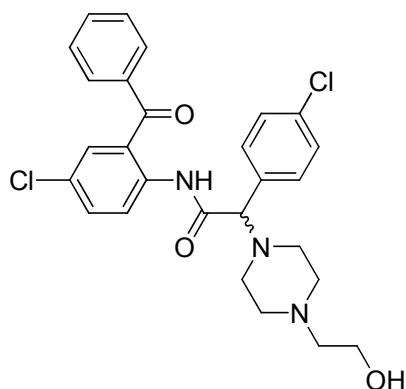
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3222 (w), 3058 (w), 3032 (w), 2936 (w), 2802 (w), 1644 (m), 1506 (m), 1447 (m), 1287 (m), 1139 (s), 743 (m), 689 (m), 613 (m), 528 (m), 490 (m).

**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 595 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 1189 (19) [2 M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 595.2379, gefunden: 595.2391.

**(R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)acetamid {Schl-21163} (89)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-N-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-2-brom-2-(4-chlorphenyl)acetamid (1.81 g, 3.9 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.44 mL, 11.7 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.09 mL, 7.80 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (20:1).

Ausbeute: 1.78 g (89% d. Th.)

C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (512.43)  
gelber Feststoff

Smp.: 78 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.50-2.57 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.63 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.57 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.98 (s, 1H, CH), 7.28-7.33 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.47-7.55 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.66 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, *H*-Aryl), 7.77 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, *H*-Aryl), 8.55 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, *H*-Aryl), 11.64 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 52.4 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.7 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.0 (2 CH<sub>2</sub>), 76.1 (CH), 123.0 (C-Aryl), 125.9 (C-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 130.0 (2 CH-Aryl), 130.3 (2 CH-Aryl), 132.1 (CH-Aryl), 133.1 (CH-Aryl), 133.5 (CH-Aryl), 133.6 (C-Aryl), 134.3 (C-Aryl), 137.7 (C-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 170.5 (NH-C=O), 197.2 (C=O).

**IR (ATR)**

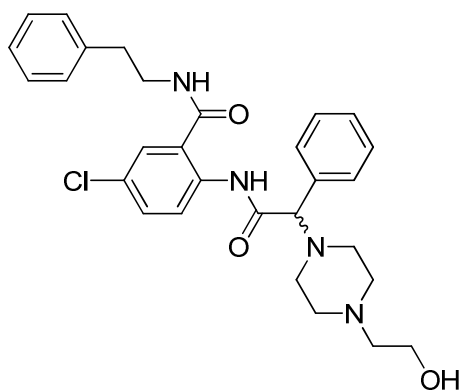
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3235 (w), 2942 (w), 2882 (w), 2821 (w), 1693 (m), 1645 (m), 1489 (s), 1446 (m), 1395 (m), 1281 (m), 1244 (m), 1011 (m), 948 (m), 787 (m), 741 (m), 702 (m), 653 (m), 407 (m).

**MS (ESI)**

*m/z* (%): 512 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

*m/z* berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 512.1508, gefunden: 512.1534.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-phenethylbenzamid {Schl-21171} (154)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-phenethylbenzamid (1.54 g, 3.60 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.33 mL, 10.8 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.00 mL, 7.2 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 977 mg (52% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (521.05)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 77 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.54-2.60 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.69 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.96 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.58 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.68-3.75 (br, m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 1H, CH), 6.28 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, HN-C=O), 7.23-7.25 (br, m, 2H, *H*-Aryl), 7.28-7.37 (br, m, 8H, *H*-Aryl), 7.41-7.44 (m, 2H, *H*-Aryl), 8.46 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 11.72 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 35.6 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.7 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 77.1 (CH), 123.1 (C-Aryl), 123.7 (CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 126.9 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (4 CH-Aryl), 128.9 (4 CH-Aryl), 131.9 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.1 (C-Aryl), 138.4 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3294 (w), 3063 (w), 3028 (w), 2939 (w), 2881 (w), 2821 (w), 1645 (m), 1495 (s), 1452 (m), 1397 (m), 1286 (m), 1267 (m), 738 (m), 698 (s), 415 (m).

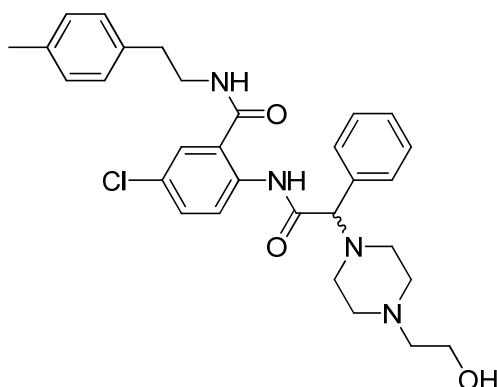
**MS (ESI)**

*m/z* (%): 521 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 1041 (23) [2 M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

*m/z* berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 521.2319, gefunden: 521.2297.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methylphenethyl)benzamid {Schl-21172} (155)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methylphenethyl)benzamid (2.21 g, 5.0 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.84 mL, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.39 mL, 10.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).



Ausbeute: 1.26 g (47% d. Th.)

$C_{30}H_{35}ClN_4O_3$  (535.05)  
gelber Feststoff

Smp.: 82 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.35 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.54-2.60 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.69 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 2.92 (t, 2H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $CH_2$ ), 3.59 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.64-3.77 (br, m, 2H,  $CH_2$ ), 3.95 (s, 1H,  $CH$ ), 6.18 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ), 7.14 (q, 4H,  $^3J = 8.1$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.26-7.36 (br, m, 5H,  $H$ -Aryl), 7.42-7.44 (m, 2H,  $H$ -Aryl), 8.47 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.71 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 21.0 ( $CH_3$ ), 35.1 ( $CH_2$ ), 41.4 ( $CH_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.1 (2  $CH_2$ ), 77.1 ( $CH$ ), 123.1 ( $C$ -Aryl), 123.7 ( $CH$ -Aryl), 126.4 ( $CH$ -Aryl), 127.9 ( $CH$ -Aryl), 128.3 ( $CH$ -Aryl), 128.6 (2  $CH$ -Aryl), 128.7 (2  $CH$ -Aryl), 128.9 (2  $CH$ -Aryl), 129.4 (2  $CH$ -Aryl), 131.9 ( $C$ -Aryl), 135.2 ( $C$ -Aryl), 135.7 ( $C$ -Aryl), 136.5 ( $C$ -Aryl), 137.1 ( $C$ -Aryl), 167.3 ( $NH-C=O$ ), 170.8 ( $NH-C=O$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3294 (w), 3062 (w), 2939 (w), 2820 (w), 1646 (m), 1498 (s), 1451 (m), 1397 (m), 1286 (m), 1267 (m), 1011 (m), 698 (m), 414 (m).

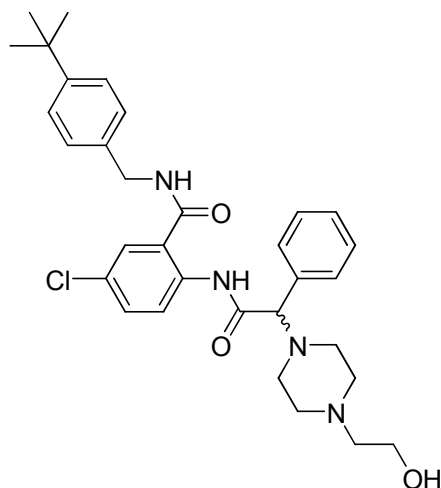
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 535 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{30}H_{36}ClN_4O_3$   $[M+H]^+$ : 535.2476, gefunden: 535.2473.

**(R,S)-N-(4-tert-Butylbenzyl)-5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetylaminobenzamid {Schl-21176} (153)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-*N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid (3.00 g, 6.20 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.28 mL, 18.6 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.73 mL, 12.4 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 2.31 g (66% d. Th.)

$C_{32}H_{39}ClN_4O_3$  (563.13)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 108 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.33 (s, 9H, 3  $CH_3$ ), 2.50-2.56 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.65 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.56 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.94 (s, 1H,  $CH$ ), 4.58-4.68 (br, m, 2H,  $CH_2$ ), 6.57 (s, 1H,  $HN-C=O$ ), 7.27-7.36 (br, m, 6H,  $H$ -Aryl), 7.39-7.43 (br, m, 5H,  $H$ -Aryl), 8.48 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.79 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 31.3 (3  $CH_3$ ), 34.6 ( $CH$ ), 43.7 ( $CH_2$ ), 52.5 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.1 (2  $CH_2$ ), 77.1 ( $CH$ ), 123.1 ( $C$ -Aryl), 123.4 ( $CH$ -Aryl), 125.8 (2  $CH$ -Aryl), 126.4 ( $CH$ -Aryl), 127.6 (2  $CH$ -Aryl), 127.9 ( $CH$ -Aryl), 128.2 ( $CH$ -Aryl), 128.7 (2  $CH$ -Aryl), 128.9 (2  $CH$ -Aryl), 132.0 ( $C$ -Aryl), 134.4 ( $C$ -Aryl), 135.7 ( $C$ -Aryl), 137.2 ( $C$ -Aryl), 151.0 ( $C$ -Aryl), 167.1 ( $NH-C=O$ ), 170.9 ( $NH-C=O$ ).

**IR (ATR)**

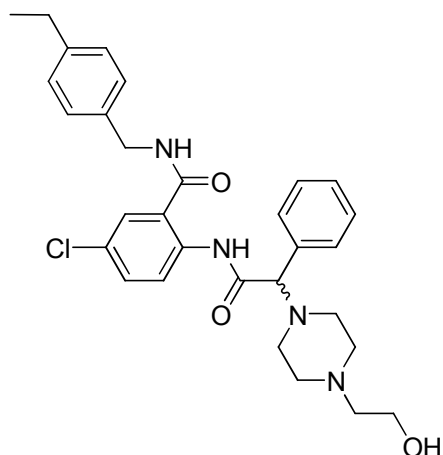
$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3305 (w), 2953 (w), 2821 (w), 1648 (m), 1499 (s), 1452 (m), 1397 (m), 1287 (m), 1267 (m), 747 (m), 697 (m), 413 (m).

**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 563 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{32}H_{40}ClN_4O_3$   $[M+H]^+$ : 563.2789, gefunden: 563.2800.

**(R,S)-5-Chlor-N-(4-ethylbenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21179} (151)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-ethylbenzyl)benzamid (1.72 g, 3.90 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.44 mL, 11.7 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.09 mL, 7.80 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 845 mg (40% d. Th.)

C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (535.08)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 78 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49-2.58 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.63-2.69 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub> und CH<sub>2</sub>), 3.57 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.94 (s, 1H, CH), 4.57-4.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.61 (br, s, 1H, HN-C=O), 7.11-7.36 (br, m, 8H, H-Aryl), 7.39-7.43 (br, m, 3H, H-Aryl), 8.48 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz H-Aryl), 11.80 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 15.6 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 123.1 (C-Aryl), 123.4 (CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.4 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 134.7 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 144.0 (C-Aryl), 167.1 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

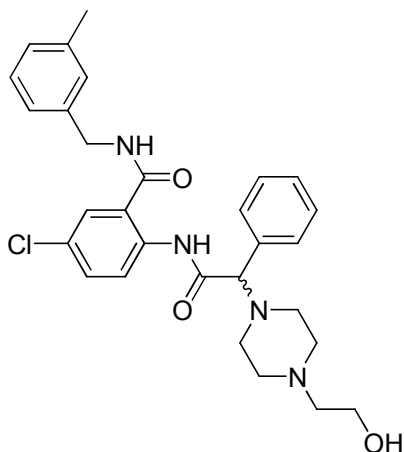
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3282 (w), 3079 (w), 2960 (w), 2931 (w), 2873 (w), 2821 (w), 1647 (m), 1499 (s), 1451 (m), 1397 (m), 1286 (m), 1267 (m), 824 (m), 698 (m), 414 (m).

**MS (ESI)**

m/z (%): 535 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 535.2476, gefunden: 535.2494.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(3-methylbenzyl)benzamid {Schl-21181} (144)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(3-methylbenzyl)benzamid (1.62 g, 3.80 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.40 mL, 11.4 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.06 mL, 7.60 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 798 mg (40% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (521.05)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 85 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

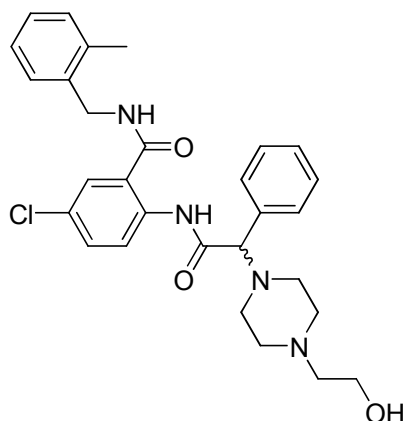
δ<sub>H</sub> (ppm): 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49-2.58 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.63 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.56 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.94 (s, 1H, CH), 4.62-4.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.49 (s, 1H, HN-C=O), 7.10-7.15 (m, 3H, H-Aryl), 7.25-7.42 (br, m, 7H, H-Aryl), 7.44 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.49 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, H-Aryl), 11.79 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 21.4 (CH<sub>3</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 76.7 (CH), 123.1 (C-Aryl), 123.3 (CH-Aryl), 124.7 (CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.6 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 132.1 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 137.4 (C-Aryl), 138.7 (C-Aryl), 167.1 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3292 (w), 3065 (w), 2941 (w), 2820 (w), 1647 (m), 1498 (s), 1450 (m), 1397 (m), 1286 (m), 1267 (m), 742 (m), 697 (m), 414 (m).

**MS (ESI)**m/z (%): 521 (100) [M+H]<sup>+</sup>.**MS (ESI-HRMS)**m/z berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 521.2476, gefunden: 521.2319.**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(2-methylbenzyl)benzamid {Schl-21183} (145)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(2-methylbenzyl)benzamid (1.62 g, 3.80 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.4 mL, 11.4 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.06 mL, 7.60 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.26 g (64% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (521.05)

gelber Feststoff

**Smp.:** 86 °C**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49-2.58 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.60 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.55 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.93 (s, 1H, CH), 4.65 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.46 (s, 1H, HN-C=O), 7.20-7.41 (br, m, 10H, H-Aryl), 7.43 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.48 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.80 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 19.1 (CH<sub>3</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.0 (2 CH<sub>2</sub>), 77.0 (CH), 123.1 (C-Aryl), 123.2 (CH-Aryl), 126.4 (2 CH-Aryl), 127.0 (CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.2 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 130.7 (CH-Aryl), 132.1 (C-Aryl), 135.1 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 136.2 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 167.0 (NH-C=O), 170.9 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3292 (w), 3064 (w), 2942 (w), 2821 (w), 1649 (m), 1496 (s), 1446 (m), 1397 (m), 1286 (m), 1266 (m), 745 (s), 698 (m), 414 (m).

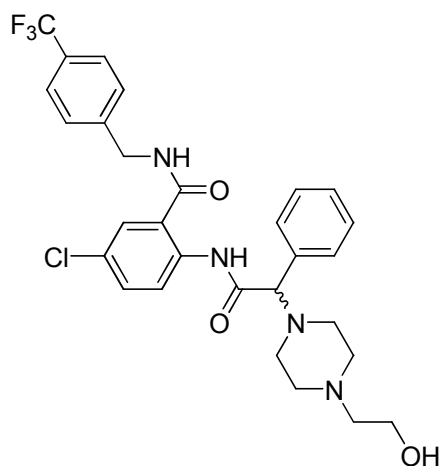
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 521 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 521.2319, gefunden: 521.2291.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-trifluormethylbenzyl)benzamid {Schl-21188} (161)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(trifluormethyl)benzyl)benzamid (1.64 g, 3.40 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.25 mL, 10.2 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.95 mL, 6.80 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.16 g (59% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (575.02)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 104 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.49-2.51 (m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.59 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.55 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.92 (s, 1H, CH), 4.64-4.76 (br, m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.87 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, HN-C=O), 7.27-7.29 (m, 3H, H-Aryl), 7.34-7.37 (m, 3H, H-Aryl), 7.45 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H-Aryl), 7.47 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.61 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, H-Aryl), 8.49 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.79 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 43.3 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.0 (2 CH<sub>2</sub>), 76.3

(CH), 123.1 (C-Aryl), 125.7 (3 CH-Aryl), 126.5 (C-Aryl), 127.8 (3 CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 132.3 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 137.4 (C-Aryl), 141.8 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O), 170.9 (NH-C=O).

Der CF<sub>3</sub>-Kohlenstoff ist im Spektrum überlagert.

### IR (ATR)

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3294 (w), 2943 (w), 2823 (w), 1651 (m), 1501 (s), 1453 (m), 1323 (s), 1287 (m), 1268 (m), 1159 (m), 1119 (s), 1066 (s), 1016 (m), 816 (m), 698 (m), 412 (m).

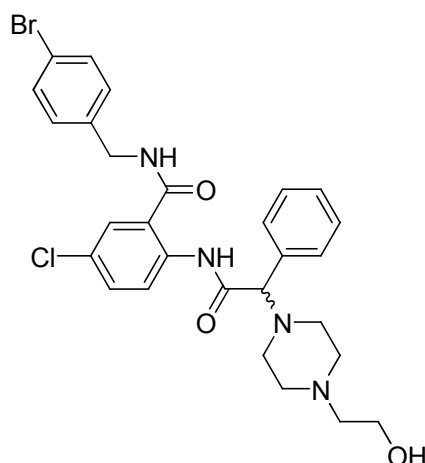
### MS (ESI)

$m/z$  (%): 575 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

### MS (ESI-HRMS)

$m/z$  berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 575.2037, gefunden: 575.2026.

### (R,S)-N-(4-Brombenzyl)-5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetylaminobenzamid {Schl-21190} (159)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-N-(4-Brombenzyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetylaminobenzamid (2.36 g, 4.80 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.77 mL, 14.4 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.34 mL, 9.60 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.97 g (70% d. Th.)

C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (585.92)

gelber Feststoff

Smp.: 104 °C

### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.50-2.52 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.59 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.56 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.92 (s, 1H, CH), 4.54-4.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.77 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, HN-C=O), 7.20 (d, 2H, H-Aryl), 7.28-7.30 (m, 3H, H-Aryl), 7.34-7.38 (m, 3H, H-Aryl), 7.45 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.47 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, H-

Aryl), 8.48 (d, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz, *H*-Aryl), 11.77 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 43.4 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.7 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.2 (2 CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 121.7 (C-Aryl), 123.1 (C-Aryl), 123.2 (CH-Aryl), 126.6 (CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.5 (CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.4 (2 CH-Aryl), 132.0 (2 CH-Aryl), 132.3 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 136.9 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O), 171.0 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3288 (w), 3062 (w), 2939 (w), 2821 (w), 1649 (m), 1500 (s), 1451 (m), 1398 (m), 1286 (m), 1267 (m), 1011 (m), 828 (m), 796 (m), 698 (m), 414 (m).

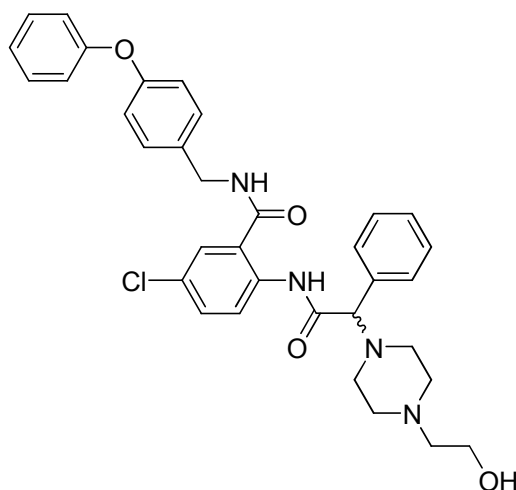
**MS (ESI)**

*m/z* (%): 587 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

*m/z* berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 585.1268, gefunden: 585.1238.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-phenoxybenzyl)benzamid {Schl-21198} (143)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-phenoxybenzyl)benzamid (3.03 g, 6.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.21 mL, 18.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.67 mL, 12.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 2.30 g (64% d. Th.)

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (599.12)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 93 °C



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.51-2.55 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.63 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.56 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.93 (s, 1H, CH), 4.56-4.68 (br, m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.68 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, HN-C=O), 7.00 (t, 4H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, HN-C=O), 7.13 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, *H*-Aryl), 7.28-7.40 (br, m, 10H, *H*-Aryl), 7.44 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 8.48 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 11.72 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 43.4 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.0 (2 CH<sub>2</sub>), 77.1 (CH), 119.0 (4 CH-Aryl), 123.1 (C-Aryl), 123.3 (CH-Aryl), 123.6 (CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 127.9 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 129.3 (2 CH-Aryl), 129.8 (2 CH-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 132.2 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 156.8 (C-Aryl), 157.1 (C-Aryl), 167.1 (NH-C=O), 170.9 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

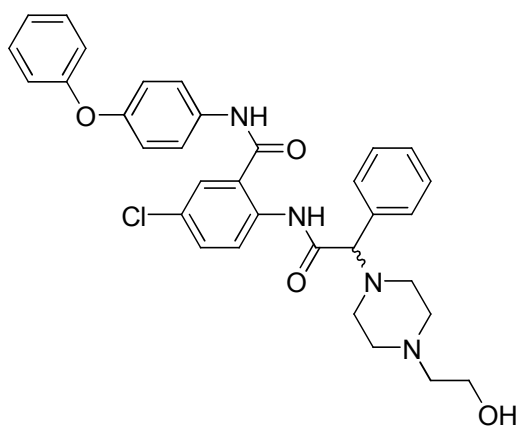
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3292 (w), 3063 (w), 2941 (w), 2881 (w), 2820 (m), 1649 (m), 1590 (m), 1502 (s), 1488 (s), 1452 (m), 1397 (m), 1232 (s), 746 (m), 692 (m), 414 (m).

**MS (ESI)**

*m/z* (%): 599 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

*m/z* berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 599.2425, gefunden: 599.2440.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-phenoxyphenyl)benzamid {Schl-21199} (122)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-phenoxyphenyl)benzamid (1.38 g, 2.80 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.03 mL, 8.40 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.78 mL, 5.60 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.06 g (65% d. Th.)

 $C_{33}H_{33}ClN_4O_4$  (585.09)  
gelber Feststoff

Smp.: 105 °C

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.0 MHz) $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.41-2.52 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.60 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 3.53 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.96 (s, 1H, CH), 7.01-7.05 (m, 4H,  $H$ -Aryl), 7.13 (t, 1H,  $^3J = 7.9$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.27-7.38 (br, m, 8H,  $H$ -Aryl), 7.55 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.64 (d, 2H,  $^3J = 8.9$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.16 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ), 8.40 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.55 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ). $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz) $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 52.5 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.5 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.1 (2  $\text{CH}_2$ ), 76.7 (CH), 118.7 (2 CH-Aryl), 119.3 (2 CH-Aryl), 122.2 (2 CH-Aryl), 123.4 (C-Aryl), 123.5 (C-Aryl), 124.7 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 129.8 (2 CH-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 132.7 (CH-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 136.7 (C-Aryl), 154.4 (C-Aryl), 157.1 (C-Aryl), 165.4 (NH-C=O), 171.0 (NH-C=O).

IR (ATR)

 $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3256 (w), 3060 (w), 2941 (w), 2822 (w), 1657 (m), 1487 (s), 1452 (m), 1397 (s), 1221 (s), 830 (m), 751 (m), 692 (m), 512 (m), 412 (m).

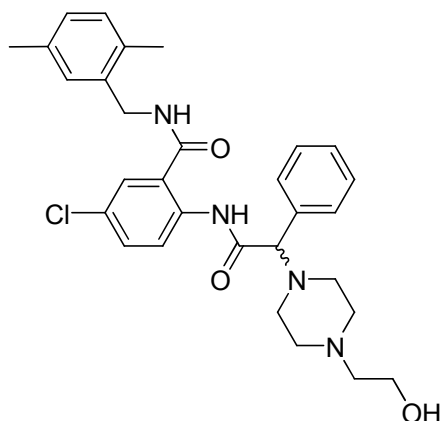
MS (ESI)

 $m/z$  (%): 585 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS (ESI-HRMS)

 $m/z$  berechnet für  $C_{33}H_{34}ClN_4O_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 585.2269, gefunden: 585.2297.

**(R,S)-5-Chlor-N-(2,5-dimethylbenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenyl-acetylamino)benzamid {Schl-21202} (149)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(2,5-dimethylbenzyl)benzamid (2.03 g, 4.60 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.69 mL, 13.8 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.28 mL, 9.20 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.71 g (69 % d. Th.)

C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (535.08)

gelber Feststoff

**Smp.:** 83 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49-2.54 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.63 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.56 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.94 (s, 1H, CH), 4.61 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.35 (s, 1H, HN-C=O), 7.06-7.13 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.29-7.37 (br, m, 4H, *H*-Aryl), 7.40 (dd, 3H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, *H*-Aryl), 8.49 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 11.82 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 18.6 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 123.1 (*C*-Aryl), 123.2 (CH-Aryl), 126.3 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.2 (CH-Aryl), 130.7 (*C*-Aryl), 132.1 (*C*-Aryl), 133.1 (CH-Aryl), 134.8 (*C*-Aryl), 135.7 (*C*-Aryl), 136.0 (*C*-Aryl), 137.3 (*C*-Aryl), 167.0 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3292 (w), 2942 (w), 2876 (w), 2820 (w), 1647(m), 1498 (s), 1445 (m), 1398 (m), 1286 (m), 1266 (m), 811 (m), 742 (m), 698 (m), 414 (m).

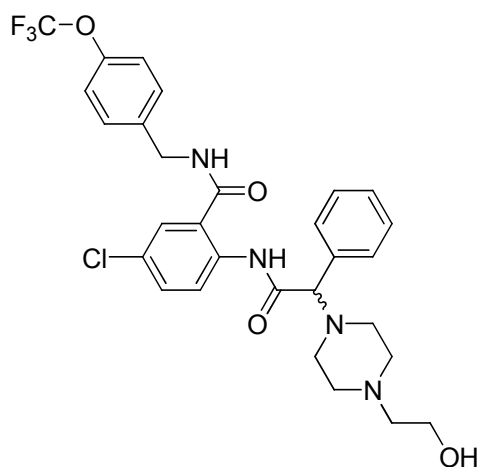
**MS (ESI)**

m/z (%): 535 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 535.2476, gefunden: 535.2447.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(trifluormethoxy)benzyl)benzamid {Schl-21209} (164)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-trifluormethoxy)benzyl)benzamid (2.54 g, 5.10 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.88 mL, 15.3 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.42 mL, 10.2 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (7:1).

Ausbeute: 1.47 g (49% d. Th.)

$C_{29}H_{30}ClF_3N_4O_4$  (591.02)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 84 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.50-2.55 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.63 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 3.57 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.93 (s, 3H, CH), 4.58-4.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.77 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $\text{HN-C=O}$ ), 7.21 (d, 2H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.28-7.31 (m, 3H,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.34-7.39 (br, m, 5H,  $\text{H-Aryl}$ ), 7.45 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 8.49 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $\text{H-Aryl}$ ), 11.79 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 43.1 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.1 (2  $\text{CH}_2$ ), 77.3 (CH), 121.4 (2 CH-Aryl), 122.9 (C-Aryl), 123.1 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 129.1 (CH-Aryl), 132.2 (2 C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 136.4 (C-Aryl), 137.4 (CH-Aryl), 148.7 (C-Aryl), 167.2 ( $\text{NH-C=O}$ ), 170.9 ( $\text{NH-C=O}$ ).

Der  $\text{CF}_3$ -Kohlenstoff ist im Spektrum überlagert.

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3293 (w), 3077 (w), 2943 (w), 2884 (w), 2822 (w), 1502 (s), 1452 (m), 1254 (s), 1219 (s), 1197 (m), 1153 (s), 1013 (m), 829 (m), 698 (m), 414 (m), 385 (m).

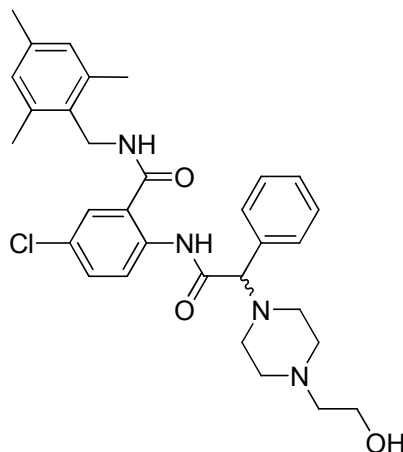
**MS (ESI)**

m/z (%): 591 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 591.1986, gefunden: 591.1944.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(2,4,6-trimethylbenzyl)benzamid {Schl-21212}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(2,4,6-trimethylbenzyl)benzamid (1.68 g, 3.70 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.36 mL, 11.1 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.03 mL, 7.40 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (7:1).

Ausbeute: 803 mg (40% d. Th.)

C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (549.10)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 110 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.55-2.63 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.74 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.61 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.94 (s, 1H, CH), 4.58-4.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.00 (s, 1H, HN-C=O), 6.94 (br, s, 2H, H-Aryl), 7.30-7.36 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.44 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, H-Aryl), 8.49 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, H-Aryl), 11.82 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 19.7 (2 CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.2 (2 CH<sub>2</sub>), 77.3 (CH), 123.0 (2 CH-Aryl), 126.4 (C-Aryl), 127.9 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 129.4 (2 CH-Aryl), 129.9 (C-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 137.4 (2 C-Aryl), 138.1 (C-Aryl), 167.2 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3289 (w), 2944 (w), 2916 (w), 2820 (w), 1645 (m), 1498 (s), 1443 (m), 1398 (m), 1264 (m), 749 (m), 739 (m), 698 (m), 416 (m).

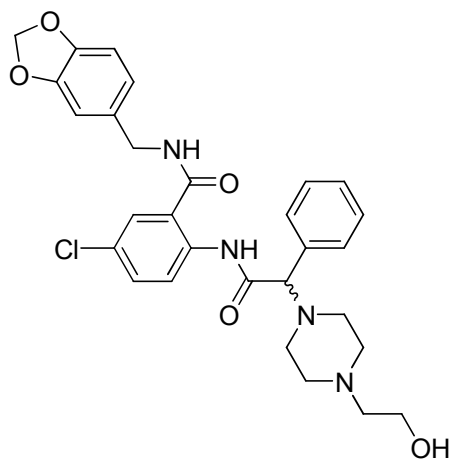
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 549 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 549.2632, gefunden: 549.2601.

**(R,S)-N-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21213}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-N-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-benzamid (2.29 g, 5.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.84 mL, 15 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.39 mL, 10.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.97 g (72% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (551.03)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 83 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.50-2.57 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.65 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.57 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.93 (s, 1H, CH), 4.48-4.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.95-5.96 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.67 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, HN-C=O), 6.77 (d, 2H, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, H-Aryl), 6.85 (s, 1H, H-Aryl), 7.29-7.35 (br, m, 4H, H-Aryl), 7.38 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-Aryl), 7.43 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.48 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.79 (br, s, 1H, HN-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 42.8 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.1 (2  $\text{CH}_2$ ), 77.3 ( $\text{CH}$ ), 101.2 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 108.4 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 121.0 ( $\text{CH}$ -Aryl), 123.0 ( $\text{C}$ -Aryl), 123.3 ( $\text{CH}$ -Aryl), 126.5 ( $\text{CH}$ -Aryl), 127.9 ( $\text{CH}$ -Aryl), 128.3 ( $\text{CH}$ -Aryl), 128.7 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 128.8 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 131.4 ( $\text{C}$ -Aryl), 132.0 ( $\text{C}$ -Aryl), 135.7 ( $\text{C}$ -Aryl), 137.2 ( $\text{C}$ -Aryl), 147.2 ( $\text{C}$ -Aryl), 148.0 ( $\text{C}$ -Aryl), 167.1 ( $\text{NH}$ - $\text{C}=\text{O}$ ), 170.9 ( $\text{NH}$ - $\text{C}=\text{O}$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3271 (w), 3066 (w), 2941 (w), 2882 (w), 2821 (w), 2774 (w), 1646 (m), 1499 (s), 1442 (m), 1398 (m), 1250 (m), 1235 (m), 1036 (m), 748 (m), 698 (m), 414 (m).

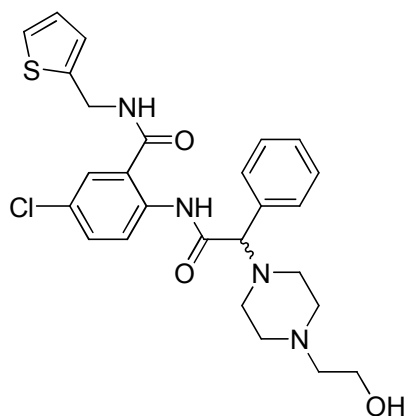
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 551 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 551.2061, gefunden: 551.2065.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(thiophen-2-ylmethyl)benzamid {Schl-21219} (137)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(thiophen-2-ylmethyl)benzamid (2.26 g, 5.40 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.99 mL, 16.2 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.50 mL, 10.8 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (8:1).

Ausbeute: 1.44 g (52% d. Th.)

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$  (513.05)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 87 °C

**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.54-2.60 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.68 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 3.59 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.95 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.81-4.83 (m, 2H,

$CH_2$ ), 6.72 (t, 1H,  $^3J = 5.1$  Hz,  $HN-C=O$ ), 6.98 (dd, 1H,  $^3J = 5.1$  Hz,  $^4J = 3.5$  Hz,  $H-Aryl$ ), 7.04 (d, 1H,  $^4J = 2.9$  Hz,  $H-Aryl$ ), 7.27-7.36 (br, m, 5H,  $H-Aryl$ ), 7.39 (dd, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz,  $H-Aryl$ ), 7.43 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz,  $H-Aryl$ ), 8.50 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H-Aryl$ ), 11.80 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 38.7 ( $CH_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.1 (2  $CH_2$ ), 77.3 (CH), 123.9 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 125.5 (CH-Aryl), 126.2 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 127.1 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 132.2 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 140.2 (C-Aryl), 166.9 (NH-C=O), 170.9 (NH-C=O).

### IR (ATR)

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ):  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3271 (w), 3066 (w), 2941 (w), 2882 (w), 2821 (w), 2774 (w), 1646 (m), 1499 (s), 1442 (m), 1398 (m), 1250 (m), 1235 (m), 1036 (m), 748 (m), 698 (m), 414 (m).

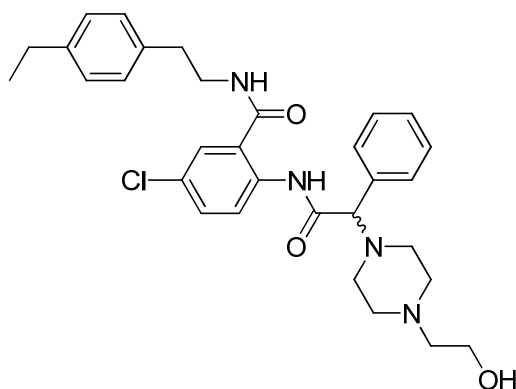
### MS (ESI)

$m/z$  (%): 513 (100)  $[M+H]^+$ .

### MS (ESI-HRMS)

$m/z$  berechnet für  $C_{26}H_{30}ClN_4O_3S$   $[M+H]^+$ : 513.1727, gefunden: 513.1761.

### (R,S)-5-Chlor-N-(4-ethylphenethyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21221} (156)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-ethylphenethyl)benzamid (2.50 g, 5.50 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.02 mL, 16.5 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.53 mL, 11.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.27 g (42% d. Th.)

$C_{31}H_{37}ClN_4O_3$  (549.10)  
gelber Feststoff

Smp.: 72 °C



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 1.24 (t, 3H,  $^3J = 7.7$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2.52-2.61 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.65 (q, 2H,  $^3J = 7.6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2.71 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.92 (t, 2H,  $^3J = 7.0$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.59 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.63-3.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 1H, CH), 6.27 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, HN-C=O), 7.17 (q, 4H,  $^3J = 8.2$  Hz, H-Aryl), 7.27-7.35 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.42 (dd, 2H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, H-Aryl), 8.46 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, H-Aryl), 11.73 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 15.6 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 77.3 (CH), 123.0 (C-Aryl), 123.7 (CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 127.9 (CH-Aryl), 128.3 (3 CH-Aryl), 128.6 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 131.8 (C-Aryl), 135.5 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 142.9 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O), 170.7 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3280 (w), 3063 (w), 2933 (w), 2873 (w), 2820 (w), 1646 (m), 1499 (s), 1451 (m), 1397 (m), 1286 (m), 1267 (m), 823 (m), 698 (m), 413 (m).

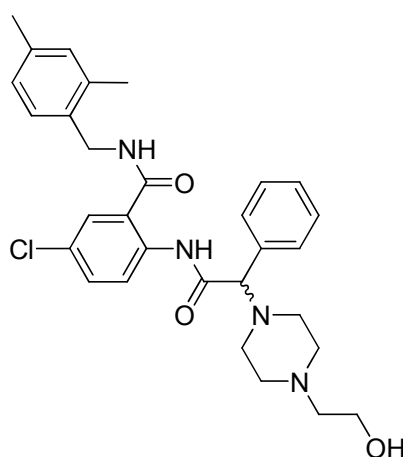
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 549 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 549.2632, gefunden: 549.2637.

**(R,S)-5-Chlor-N-(2,4-dimethylbenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenyl-acetylamino)benzamid {Schl-21224} (147)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetylamino)-N-(2,4-dimethylbenzyl)benzamid (2.52 g, 5.70 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.10 mL, 17.1 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.59 mL, 11.4 mmol)

hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.70 g (56% d. Th.)

$C_{30}H_{35}ClN_4O_3$  (535.08)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 89 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.33 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.52-2.56 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.66 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.56 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.94 (s, 1H,  $CH$ ), 4.61 (d, 2H,  $^3J = 4.4$  Hz,  $CH_2$ ), 6.35 (s, 1H,  $HN-C=O$ ), 7.02 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.06 (s, 1H,  $H$ -Aryl), 7.15 (d, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.31-7.42 (br, m, 7H,  $H$ -Aryl), 8.49 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.81 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 19.0 ( $CH_3$ ), 21.0 ( $CH_3$ ), 42.0 ( $CH_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.1 (2  $CH_2$ ), 77.2 ( $CH$ ), 123.1 ( $C$ -Aryl), 123.3 ( $CH$ -Aryl), 126.3 ( $CH$ -Aryl), 127.0 ( $CH$ -Aryl), 128.0 ( $CH$ -Aryl), 128.3 ( $CH$ -Aryl), 128.5 ( $CH$ -Aryl), 128.7 (2  $CH$ -Aryl), 128.9 (2  $CH$ -Aryl), 131.6 ( $CH$ -Aryl), 132.0 ( $C$ -Aryl), 132.1 ( $C$ -Aryl), 135.7 ( $C$ -Aryl), 136.1 ( $C$ -Aryl), 137.3 ( $C$ -Aryl), 138.0 ( $C$ -Aryl), 167.0 ( $NH-C=O$ ), 170.8 ( $NH-C=O$ ).

**IR (ATR)**

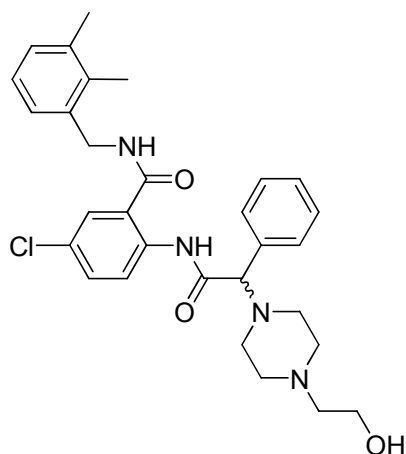
$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3275 (w), 2942 (w), 2919 (w), 2882 (w), 2821 (w), 1648 (m), 1498 (s), 1445 (m), 1398 (m), 1286 (m), 1266 (m), 748 (m), 698 (m), 414 (m).

**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 535 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{30}H_{36}ClN_4O_3$   $[M+H]^+$ : 535.2476, gefunden: 535.2506.

**(R,S)-5-Chlor-N-(2,3-dimethylbenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenyl-acetylamino)benzamid {Schl-21226} (148)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetylamino)-N-(2,3-dimethylbenzyl)benzamid (2.25 g, 5.10 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.88 mL, 15.3 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.42 mL, 10.2 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.27 g (56% d. Th.)

C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (535.08)

gelber Feststoff

**Smp.:** 98 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.50-2.58 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.63-2.65 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.86 (br, s, 1H, OH), 3.51 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.94 (s, 1H, CH), 4.66 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.38 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, HN-C=O), 7.08-7.17 (m, 3H, H-Aryl), 7.30-7.36 (m, 4H, H-Aryl), 7.39-7.42 (m, 3H, H-Aryl), 8.49 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.81 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 15.0 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.1 (2 CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 123.1 (C-Aryl), 123.2 (CH-Aryl), 125.9 (CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 127.9 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 129.9 (CH-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 134.9 (2 C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 137.7 (C-Aryl), 166.9 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

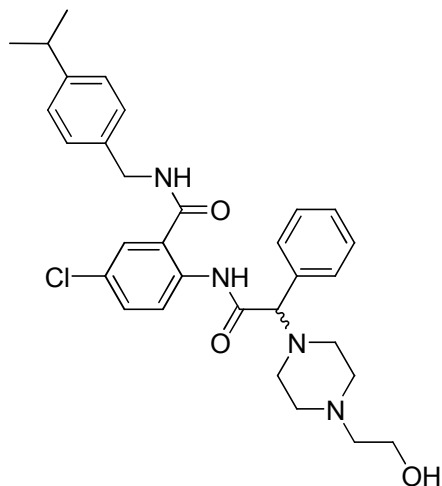
ν (cm<sup>-1</sup>): 3270 (w), 3065 (w), 2942 (w), 2882 (w), 2820 (w), 1648 (m), 1499 (s), 1451 (m), 1398 (m), 1286 (m), 1267 (m), 745 (m), 698 (m), 415 (m).

**MS (ESI)**

m/z (%): 219 (4), 535 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

m/z berechnet für  $C_{30}H_{36}ClN_4O_3$   $[M+H]^+$ : 535.2476, gefunden: 535.2474.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-isopropylbenzyl)benzamid {Schl-21231} (152)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-isopropylbenzyl)benzamid (2.69 g, 5.90 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.17 mL, 17.7 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.64 mL, 11.8 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.23 g (38% d. Th.)

$C_{31}H_{37}ClN_4O_3$  (549.10)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 95 °C

 **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.0 MHz)**

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 1.26 (d, 6H,  $^3J = 5.3$  Hz, 2  $\text{CH}_3$ ), 1.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.52-2.57 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.63-2.69 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 2.89-2.96 (m, 1H, CH), 3.57 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.94 (s, 1H, CH), 4.57-4.68 (br, m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.60 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ), 7.22-7.35 (br, m, 9H, H-Aryl), 7.40 (dd, 2H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, H-Aryl), 7.43 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, H-Aryl), 8.47 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, H-Aryl), 11.80 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)**

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 24.0 (2  $\text{CH}_3$ ), 33.8 (CH), 43.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.5 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.5 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.1 (2  $\text{CH}_2$ ), 77.2 (CH), 123.0 (C-Aryl), 123.4 (CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 126.9 (2 CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 127.9 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 134.8 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 148.7 (C-Aryl), 167.1 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3274 (w), 2956 (w), 2873 (w), 2820 (w), 1648 (m), 1498 (s), 1452 (m), 1398 (m), 1286 (m), 1267 (m), 826 (m), 742 (m), 698 (m), 416 (m).

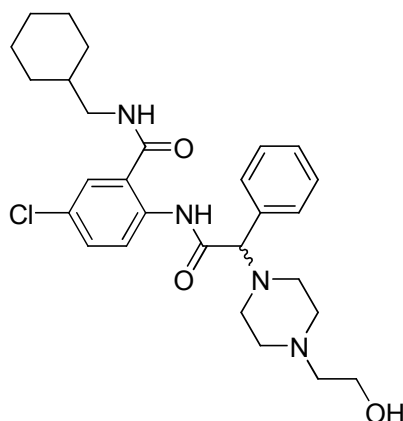
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 549 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 549.2632, gefunden: 549.2589.

**(R,S)-5-Chlor-N-(4-cyclohexylmethyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21233} (134)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(cyclohexylmethyl)benzamid (1.89 g, 4.50 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.66 mL, 13.5 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.25 mL, 9.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.04 g (45% d. Th.)

C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (513.07)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 93 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 0.96-1.05 (m, 2H, *H*-Cyclohexyl), 1.16-1.31 (m, 3H, *H*-Cyclohexyl), 1.54-1.64 (m, 1H, *H*-Cyclohexyl), 1.69-1.79 (m, 5H, *H*-Cyclohexyl), 2.54 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.60 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.69 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.91 (br, s, 1H, OH), 3.25-3.36 (br, m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.60 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.92 (s, 1H, CH), 6.32 (br, s, 1H, HN-C=O), 7.27-7.31 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.35 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.3 Hz, *H*-Aryl), 7.40-7.42 (m, 3H, *H*-Aryl), 8.47 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 11.69 (br, s, 1H, HN-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 25.8 (2 C-Cyclohexyl), 26.3 (C-Cyclohexyl), 31.0 (2 C-Cyclohexyl), 38.0 (C-Cyclohexyl), 46.2 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.1 (2  $\text{CH}_2$ ), 77.1 (CH), 123.0 (C-Aryl), 124.0 (CH-Aryl), 126.3 (CH-Aryl), 127.9 (CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 131.8 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 167.3 ( $\text{NH-C=O}$ ), 170.7 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3307 (w), 3066 (w), 2921 (w), 2848 (w), 2820 (w), 1499 (s), 1447 (m), 1397 (m), 1285 (m), 1266 (m), 740 (m), 697 (m), 413 (m).

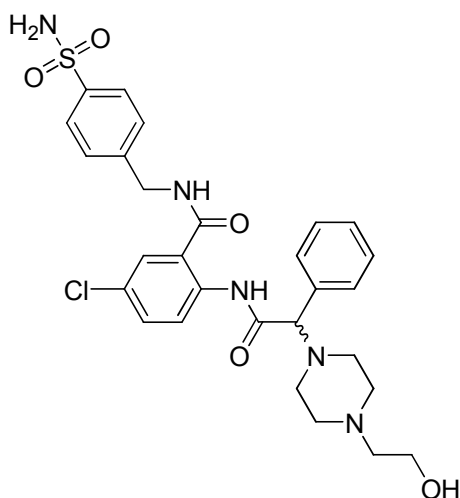
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 513 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{ClN}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 513.2632, gefunden: 513.2623.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-sulfamoylbenzyl)benzamid {Schl-21239} (174)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-sulfamoylbenzyl)benzamid (0.53 g, 1.08 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.40 mL, 3.24 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.27 mL, 2.16 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:4).

Ausbeute: 491 mg (78% d. Th.)

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$  (586.10)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 143 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.38 (br, s, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.54 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.46 (br, s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.03 (s, 1H, CH), 4.43 (br, s, 1H, OH), 4.61 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, *H*-Aryl), 7.33 (br, s, 7H, NH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-R und *H*-Aryl), 7.53-7.57 (m, 4H, *H*-Aryl), 7.82 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, *H*-Aryl), 8.44 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 9.48 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, HN-C=O), 11.99 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (Aceton-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 44.7 (CH<sub>2</sub>), 54.7 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 60.0 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 61.9 (2 CH<sub>2</sub>), 78.8 (CH), 124.1 (C-Aryl), 124.9 (C-Aryl), 128.2 (2 CH-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 129.3 (CH-Aryl), 129.6 (2 CH-Aryl), 130.0 (CH-Aryl), 130.4 (2 CH-Aryl), 130.8 (2 CH-Aryl), 133.4 (CH-Aryl), 138.2 (C-Aryl), 140.0 (C-Aryl), 145.0 (C-Aryl), 145.3 (C-Aryl), 169.2 (NH-C=O), 172.0 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

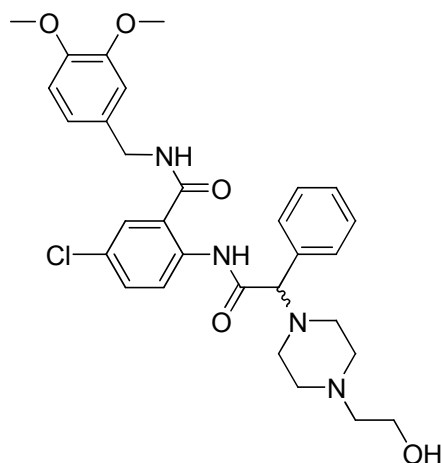
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3208 (w), 3067 (w), 2946 (w), 2887 (w), 2825 (w), 1649 (m), 1500 (s), 1452 (m), 1398 (m), 1315 (m), 1287 (m), 1269 (m), 1153 (s), 1096 (m), 827 (m), 745 (s), 698 (m), 671 (s), 595 (m), 539 (s), 414 (m).

**MS (ESI)**

*m/z* (%): 586 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

*m/z* berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 586.1891, gefunden: 586.1879.

**(*R,S*)-5-Chlor-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21240}**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)benzamid (1.09 g, 2.30 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.85 mL, 6.90 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.64 mL, 4.60 mmol) hergestellt. Die

Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 357 mg (27% d. Th.)

$C_{30}H_{35}ClN_4O_5$  (567.08)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 88 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.54-2.60 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.70 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 2.82 (br, s, 1H, OH), 3.57 (t, 2H,  $^3J = 5.4$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.87 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.94 (s, 1H, CH), 4.52-4.64 (m, 2H,  $CH_2$ ), 6.57 (t, 1H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $HN-C=O$ ), 6.85 (dd, 2H,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^4J = 3.2$  Hz,  $H$ -Aryl), 6.89 (dd, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.28-7.43 (br, m, 7H,  $H$ -Aryl), 8.48 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.80 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 43.9 ( $CH_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 56.0 (2  $CH_3$ ), 57.5 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.3 (2  $CH_2$ ), 76.9 (CH), 111.2 (CH-Aryl), 111.4 (CH-Aryl), 120.1 (CH-Aryl), 123.1 (CH-Aryl), 123.2 (C-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 129.8 (C-Aryl), 132.1 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 148.8 (C-Aryl), 149.3 (C-Aryl), 167.1 (NH-C=O), 170.7 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3293 (w), 2936 (w), 2824 (w), 1647 (m), 1593 (m), 1576 (m), 1499 (s), 1451 (m), 1397 (m), 1263 (m), 1233 (m), 1152 (m), 1138 (m), 1026 (m), 1013 (m), 746 (m), 698 (m), 418 (m), 387 (m).

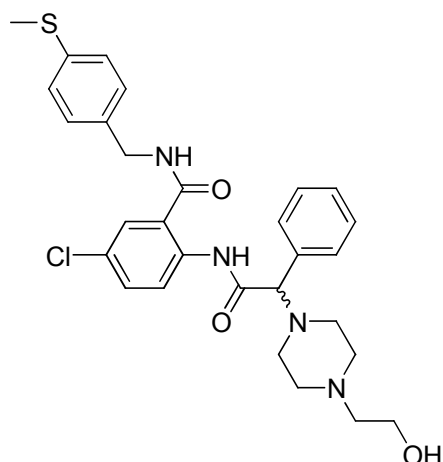
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 567 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (ESI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{30}H_{36}ClN_4O_5$   $[M+H]^+$ : 567.2374, gefunden: 567.2340.



**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methylsulfanyl)benzamid {Schl-21245} (163)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(methylsulfanyl)benzyl)benzamid (2.44 g, 5.30 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.95 mL, 15.9 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.48 mL, 10.6 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.18 g (40% d. Th.)

$C_{29}H_{33}ClN_4O_3S$  (553.12)

gelber Feststoff

**Smp.:** 95 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.47 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.51-2.57 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.64-2.68 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.02 (br, s, 1H, OH), 3.59 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.93 (s, 1H, CH), 4.54-4.65 (m, 2H,  $CH_2$ ), 6.72 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $HN-C=O$ ), 7.21-7.23 (m, 4H,  $H$ -Aryl), 7.29-7.31 (m, 3H,  $H$ -Aryl), 7.33-7.39 (m, 3H,  $H$ -Aryl), 7.45 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.47 (d, 1H,  $^4J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.79 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 15.7 ( $CH_3$ ), 43.5 ( $CH_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.5 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.2 (2  $CH_2$ ), 76.9 (CH), 123.0 (C-Aryl), 123.2 (C-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 126.8 (2 CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.1 (2 CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 132.1 (CH-Aryl), 134.3 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 138.2 (C-Aryl), 167.2 (NH-C=O), 170.8 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3281 (w), 2918 (w), 2820 (w), 1647 (m), 1495 (s), 1445 (m), 1397 (m), 1285 (m), 1257 (m), 1134 (m), 1012 (m), 828 (m), 800 (m), 698 (m), 413 (m).

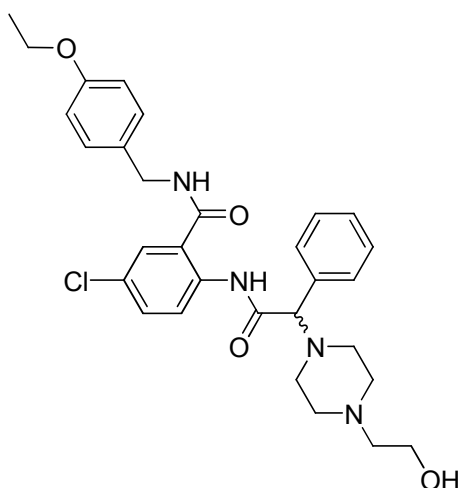
**MS (ESI)**

m/z (%): 553 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 552.1962, gefunden: 552.1977.

**(R,S)-5-Chlor-N-(4-ethoxybenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenyl-acetylamino)benzamid {Schl-21248} (166)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-ethoxybenzyl)benzamid (2.65 g, 5.80 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.14 mL, 17.4 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.61 mL, 11.6 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.71 g (53% d. Th.)

C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (551.08)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 84 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.42 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.52-2.59 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.69-2.72 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.59 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.94 (s, 1H, CH), 4.02 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.52-4.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.63 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, HN-C=O), 6.85-6.89 (m, 2H, H-Aryl), 7.21-7.25 (m, 2H, H-Aryl), 7.28-7.35 (m, 4H, H-Aryl), 7.39 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-Aryl), 7.43 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.47 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.81 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 14.8 (CH<sub>3</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.4 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.2 (2 CH<sub>2</sub>), 63.5 (CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 114.8 (2 CH-Aryl), 123.0 (C-Aryl), 123.3 (CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.3 (C-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 129.0 (2

CH-Aryl), 129.3 (C-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 158.6 (C-Aryl), 167.1 (NH-C=O), 170.7 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3285 (w), 2937 (w), 2820 (w), 1646 (m), 1499 (s), 1451 (m), 1397 (m), 1240 (m), 1046 (m), 1011 (m), 824 (m), 698 (m), 526 (m), 415 (m).

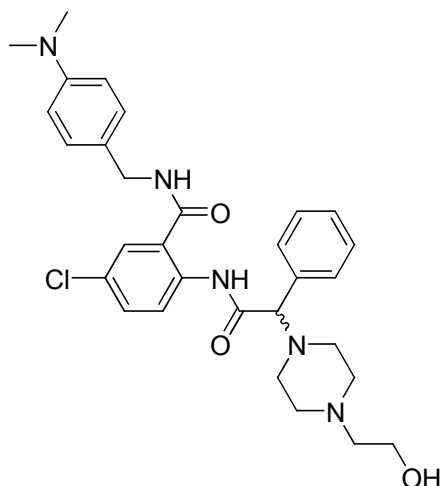
**MS (ESI)**

m/z (%): 551 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 550.2347, gefunden: 550.2358.

**(R,S)-5-Chlor-N-(4-(dimethylaminobenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21250} (167)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-dimethylamino)benzyl)benzamid (2.56 g, 5.60 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.06 mL, 16.8 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.56 mL, 11.2 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.07 g (35% d. Th.)

C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (550.09)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 98 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.57-2.65 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.74-2.79 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.95 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 3.63 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.96 (s, 1H, CH), 4.53-4.56 (br, m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.47 (br, s, 1H, HN-C=O), 6.69-6.73 (m, 2H, H-Aryl), 7.19-7.21 (m, 2H, H-Aryl), 7.29-7.36 (m, 3H, H-Aryl), 7.41 (dd, 3H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, H-Aryl),

8.47-8.49 (m, 2H, *H*-Aryl), 11.84 (br, s, 1H, *HN*-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 40.5 (2  $\text{CH}_3$ ), 43.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.4 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.3 (2  $\text{CH}_2$ ), 77.0 ( $\text{CH}$ ), 112.7 (3  $\text{CH}$ -Aryl), 123.0 ( $\text{C}$ -Aryl), 123.5 ( $\text{C}$ -Aryl), 123.5 ( $\text{CH}$ -Aryl), 124.7 ( $\text{C}$ -Aryl), 126.4 ( $\text{CH}$ -Aryl), 128.0 ( $\text{CH}$ -Aryl), 128.7 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 128.8 (3  $\text{CH}$ -Aryl), 131.9 ( $\text{C}$ -Aryl), 135.6 ( $\text{C}$ -Aryl), 137.1 ( $\text{C}$ -Aryl), 150.3 ( $\text{C}$ -Aryl), 167.0 ( $\text{NH}$ -C=O), 170.7 ( $\text{NH}$ -C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3291 (w), 2938 (w), 2880 (w), 2817 (w), 1625 (m), 1497 (s), 1444 (m), 1397 (m), 1266 (m), 1132 (m), 1011 (m), 804 (m), 697 (m), 508 (m), 413 (m).

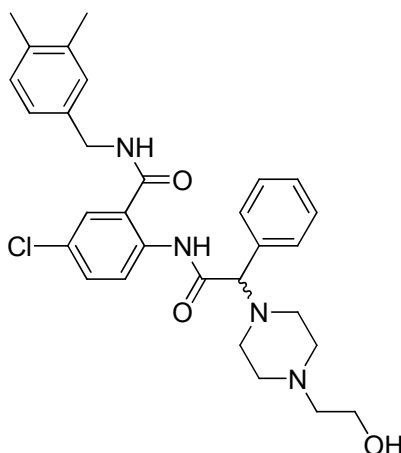
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 550 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 549.2507, gefunden: 549.2484.

**(*R,S*)-5-Chlor-*N*-(3,4-dimethylbenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21252} (146)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(3,4-dimethylbenzyl)benzamid (0.66 g, 1.5 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.55 mL, 4.50 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 282 mg (35% d. Th.)

$\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$  (535.08)

gelber Feststoff

**Smp.:** 98 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.27 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.52-2.60 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.69-2.75 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.60 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.95 (s, 1H, CH), 4.54-4.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.57 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, HN-C=O), 7.05-7.14 (m, 3H, H-Aryl), 7.28-7.36 (m, 4H, H-Aryl), 7.36-7.40 (m, 2H, H-Aryl), 7.44 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.48 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.84 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 19.4 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.3 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.3 (2 CH<sub>2</sub>), 76.8 (CH), 123.0 (C-Aryl), 123.3 (CH-Aryl), 125.0 (CH-Aryl), 126.4 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 129.0 (CH-Aryl), 130.0 (CH-Aryl), 132.0 (C-Aryl), 134.8 (C-Aryl), 135.5 (C-Aryl), 136.3 (C-Aryl), 137.2 (2 C-Aryl), 167.1 (NH-C=O), 170.7 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3292 (w), 2946 (w), 2820 (w), 1646 (w), 1498 (s), 1449 (m), 1397 (m), 1266 (m), 1152 (m), 1134 (m), 1010 (m), 825 (m), 697 (m), 413 (m).

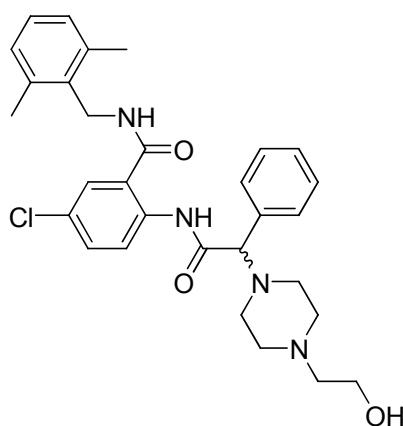
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 535 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 534.2398, gefunden: 534.2353.

**(R,S)-5-Chlor-N-(2,6-dimethylbenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetylaminobenzamid {Schl-21257} (150)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetylaminobenzamid (2.65 g, 6.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.21 mL, 18.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.67 mL, 12.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 819 mg (26% d. Th.)

$C_{30}H_{35}ClN_4O_3$  (535.08)  
gelber Feststoff

Smp.: 94 °C

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.43 (s, 6H, 2  $CH_3$ ), 2.56-2.69 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.80-2.84 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.61-3.68 (m, 2H,  $CH_2OH$ ), 3.96 (s, 1H,  $CH$ ), 4.61-4.74 (m, 2H,  $CH_2$ ), 6.10 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ), 7.06-7.20 (m, 3H,  $H$ -Aryl), 7.28-7.36 (m, 5H,  $H$ -Aryl), 7.41-7.44 (m, 2H,  $H$ -Aryl), 8.50 (d, 1H,  $^3J = 9.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.84 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 19.8 (2  $CH_3$ ), 39.0 ( $CH_2$ ), 52.7 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.4 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.4 (2  $CH_2$ ), 77.2 ( $CH$ ), 122.9 ( $C$ -Aryl), 123.0 ( $CH$ -Aryl), 126.4 ( $CH$ -Aryl), 127.0 ( $CH$ -Aryl), 127.9 ( $CH$ -Aryl), 128.4 (2  $CH$ -Aryl), 128.6 (2  $CH$ -Aryl), 128.7 (2  $CH$ -Aryl), 128.8 (2  $C$ -Aryl), 132.1 ( $CH$ -Aryl), 132.9 ( $C$ -Aryl), 135.6 ( $C$ -Aryl), 137.3 ( $C$ -Aryl), 137.5 ( $C$ -Aryl), 167.2 ( $NH-C=O$ ), 170.6 ( $NH-C=O$ ).

IR (ATR)

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3274 (w), 2944 (w), 2821 (w), 1645 (m), 1499 (s), 1443 (m), 1398 (m), 1265 (m), 1011 (m), 829 (m), 771 (m), 698 (m), 515 (m), 414 (m).

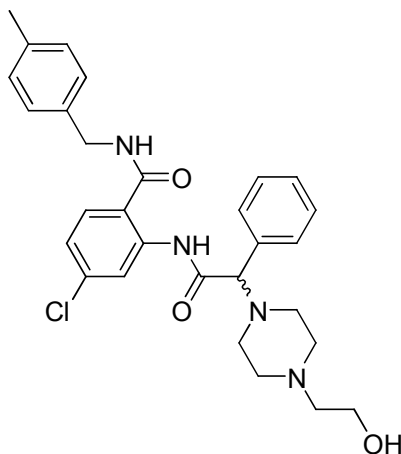
MS (ESI)

$m/z$  (%): 535 (100)  $[M+H]^+$ .

MS (EI-HRMS)

$m/z$  berechnet für  $C_{30}H_{35}ClN_4O_3$   $[M]^+$ : 534.2398, gefunden: 534.2409.

**(R,S)-4-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methylbenzyl)benzamid {Schl-21259} (130)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-4-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methylbenzyl)benzamid (1.80 g, 4.20 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.79 mL, 12.6 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.17 mL, 8.40 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 662 mg (30% d. Th.)

$C_{29}H_{33}ClN_4O_3$  (521.05)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 92 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.35 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.54-2.59 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.67-2.71 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.59 (t, 2H,  $^3J = 5.3$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.94 (s, 1H,  $CH$ ), 4.62 (d, 2H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $CH_2$ ), 6.60 (t, 1H,  $^3J = 5.6$  Hz,  $HN-C=O$ ), 6.97 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 2.1$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.20 (dd, 4H,  $^3J = 23.9$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz  $H$ -Aryl), 7.29-7.41 (br, m, 6H,  $H$ -Aryl), 8.62 (d, 1H,  $^4J = 2.1$  Hz,  $H$ -Aryl), 12.03 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 21.1 ( $CH_3$ ), 43.6 ( $CH_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.3 (2  $CH_2$ ), 76.9 ( $CH$ ), 119.8 ( $C$ -Aryl), 121.5 ( $CH$ -Aryl), 123.0 ( $CH$ -Aryl), 127.6 (3  $CH$ -Aryl), 128.4 ( $CH$ -Aryl), 128.7 (2  $CH$ -Aryl), 128.8 (2  $CH$ -Aryl), 129.5 (2  $CH$ -Aryl), 134.6 ( $C$ -Aryl), 135.5 ( $C$ -Aryl), 137.6 ( $C$ -Aryl), 138.4 ( $C$ -Aryl), 139.8 ( $C$ -Aryl), 167.6 ( $NH-C=O$ ), 170.9 ( $NH-C=O$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3307 (w), 2941 (w), 2820 (w), 1645 (m), 1570 (m), 1504 (s), 1439 (m), 1407 (m), 1259 (m), 1153 (m), 1012 (m), 921 (m), 698 (m), 498 (m), 473 (m).

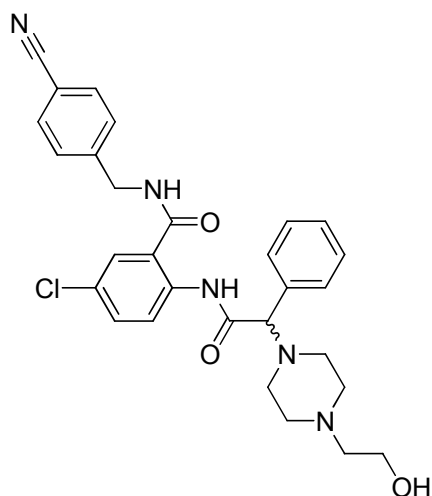
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 521 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{29}H_{33}ClN_4O_3$   $[M]^+$ : 520.2241, gefunden: 520.2254.

**(R,S)-5-Chlor-N-(4-cyanbenzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21261} (173)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-cyanbenzyl)benzamid (1.75 g, 4.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.47 mL, 12.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.11 mL, 8.00 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 350 mg (16% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (532.03)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 109 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.53-2.57 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.56 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.59 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.93 (s, 1H, CH), 4.61-4.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.13 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, HN-C=O), 7.27-7.30 (m, 3H, H-Aryl), 7.33-7.36 (br, m, 3H, H-Aryl), 7.43 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, H-Aryl), 7.51 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.60-7.63 (m, 2H, H-Aryl), 8.46 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.80 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 43.3 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.4 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.2 (2 CH<sub>2</sub>), 76.8 (CH), 111.5 (C-Aryl), 118.5 (CN), 122.6 (C-Aryl), 123.1 (CH-Aryl), 126.7 (CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.2 (2 CH-Aryl), 128.5 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 132.3 (C-Aryl), 132.5 (2 CH-Aryl), 135.4 (C-Aryl), 137.4 (C-Aryl), 143.3 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O), 170.7 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3276 (w), 3067 (w), 2942 (w), 2821 (w), 2228 (w), 1651 (m), 1499 (s), 1451 (m), 1398 (m), 1267 (m), 1134 (m), 1012 (m), 812 (m), 698 (m), 546 (m), 414 (m).



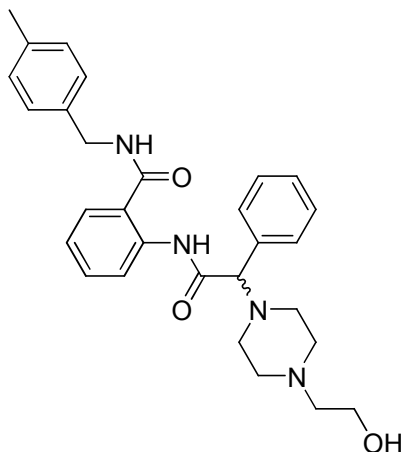
**MS (ESI)**

m/z (%): 532 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 531.2037, gefunden: 531.2053.

**(R,S)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methylbenzyl)benzamid {Schl-21265} (131)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methylbenzyl)benzamid (2.01 g, 5.10 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.88 mL, 15.3 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.42 mL, 10.2 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 750 mg (30% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (486.61)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 83 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.54-2.59 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.67-2.71 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.59 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.94 (s, 1H, CH), 4.63 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.58 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, HN-C=O), 7.00-7.05 (m, 1H, H-Aryl), 7.16-7.24 (m, 4H, H-Aryl), 7.28-7.33 (m, 3H, H-Aryl), 7.38-7.48 (m, 4H, H-Aryl), 8.50 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, H-Aryl), 11.88 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 21.1 (CH<sub>3</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.4 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.3 (2 CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 121.7 (CH-Aryl), 121.9 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 127.5 (2 CH-Aryl), 128.3 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 129.5 (2 CH-Aryl), 132.4 (CH-Aryl), 134.8 (C-Aryl), 135.9 (C-Aryl), 137.5 (C-Aryl), 138.6 (C-Aryl), 168.4 (NH-C=O), 170.6 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3293 (w), 3059 (w), 2940 (w), 2820 (w), 1644 (m), 1518 (m), 1507 (s), 1443 (s), 1285 (m), 1011 (m), 878 (m), 754 (m), 698 (m), 551 (m), 473 (m).

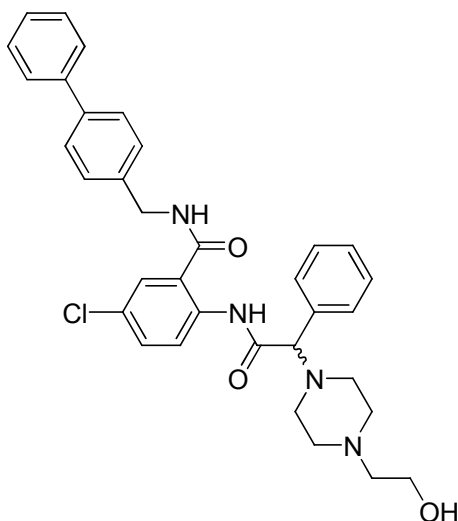
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 487 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 486.2631, gefunden: 586.2610.

**(R,S)-N-(Biphenyl-4-ylmethyl)-5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21267} (142)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-N-(Biphenyl-4-ylmethyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid (2.46 g, 5.40 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.99 mL, 16.2 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.50 mL, 10.8 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.01 g (32% d. Th.)

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (583.12)

weißer Feststoff

**Smp.:** 107 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.54-2.63 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.70-2.74 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.58 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.95 (s, 1H, CH), 4.64-4.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.76 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, HN-C=O), 7.28-7.31 (m, 3H, H-Aryl), 7.35-7.41 (br, m, 6H, H-Aryl), 7.43-7.49 (m, 3H, H-Aryl), 7.56-7.60 (m, 4H, H-Aryl), 8.50 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.85 (br, s, 1H, HN-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 43.6 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.3 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.3 (2  $\text{CH}_2$ ), 76.8 ( $\text{CH}$ ), 123.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 123.1 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 126.5 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.0 (3  $\text{CH-Aryl}$ ), 127.5 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.0 (3  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.4 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.7 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.8 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.9 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 132.1 ( $\text{C-Aryl}$ ), 135.5 ( $\text{C-Aryl}$ ), 136.5 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.3 ( $\text{C-Aryl}$ ), 140.3 ( $\text{C-Aryl}$ ), 140.8 ( $\text{C-Aryl}$ ), 167.3 ( $\text{NH-C=O}$ ), 170.7 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3279 (w), 3058 (w), 2940 (w), 2821 (w), 1648 (m), 1499 (s), 1450 (m), 1397 (m), 1286 (m), 1267 (m), 1134 (m), 1009 (m), 827 (m), 759 (m), 738 (m), 697 (s), 523 (m), 414 (m).

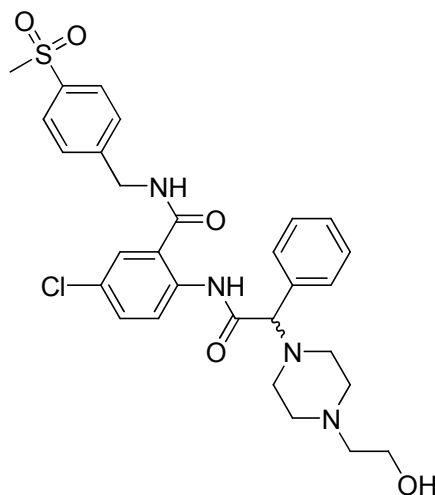
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 583 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 582.2398, gefunden: 582.2453.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methylsulfonyl)benzyl)benzamid {Schl-21273} (175)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-methylsulfonyl)benzyl)benzamid (2.28 g, 4.65 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.71 mL, 14.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.29 mL, 9.30 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.75 g (64% d. Th.)

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$  (585.11)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 119 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.52-2.60 (br, s, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.71 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.60 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.92 (s, 1H, CH), 4.67-4.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27-7.34 (br, m, 5H, *H*-Aryl), 7.36 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.45 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, *H*-Aryl), 7.59 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 7.79 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, *H*-Aryl), 8.44 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 11.82 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 43.1 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.1 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.5 (2 CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 122.6 (C-Aryl), 123.1 (CH-Aryl), 127.0 (CH-Aryl), 127.7 (2 CH-Aryl), 128.2 (CH-Aryl), 128.3 (2 CH-Aryl), 128.6 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 132.3 (C-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 139.5 (C-Aryl), 144.4 (C-Aryl), 167.6 (NH-C=O), 170.4 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3261 (w), 3062 (w), 2929 (w), 2822 (w), 1650 (m), 1499 (s), 1451 (m), 1398 (m), 1302 (m), 1145 (s), 1089 (m), 955 (m), 757 (m), 699 (m), 521 (s), 414 (m), 388 (m), 414 (m).

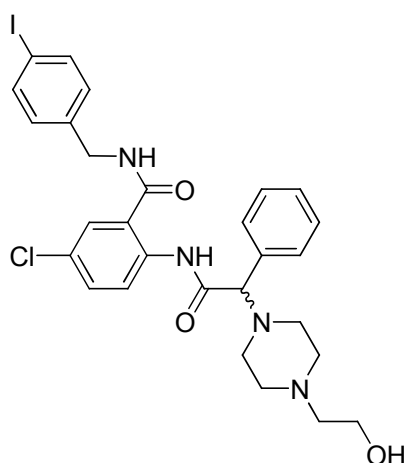
**MS (ESI)**

*m/z* (%): 585 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

*m/z* berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M]<sup>+</sup>: 584.1860, gefunden: 584.1869.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-iodbenzyl)benzamid {Schl-21274} (160)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-iodbenzyl)benzamid (2.59 g, 4.80 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.77 mL, 14.4 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.34 mL, 9.60 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.58 g (52% d. Th.)

$C_{28}H_{30}ClIN_4O_3$  (632.92)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 102 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.52-2.64 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.75 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.65 (t, 2H,  $^3J = 5.2$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.95 (s, 1H, CH), 4.52-4.63 (m, 2H,  $CH_2$ ), 6.85 (t, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $HN-C=O$ ), 7.08 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.29-7.37 (br, m, 6H,  $H$ -Aryl), 7.48 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.66-7.69 (m, 2H,  $H$ -Aryl), 8.49 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.83 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 43.3 ( $CH_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.2 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.5 (2  $CH_2$ ), 77.2 (CH), 93.1 ( $C$ -Aryl), 122.7 ( $C$ -Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 126.6 (CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 129.4 (2 CH-Aryl), 132.3 ( $C$ -Aryl), 135.3 ( $C$ -Aryl), 137.3 ( $C$ -Aryl), 137.4 ( $C$ -Aryl), 137.9 (2 CH-Aryl), 167.3 ( $NH-C=O$ ), 170.6 ( $NH-C=O$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3280 (w), 3059 (w), 2937 (w), 2820 (w), 1650 (m), 1498 (s), 1451 (m), 1397 (m), 1267 (m), 1135 (m), 1007 (m), 827 (m), 741 (m), 697 (m), 525 (m), 414 (m).

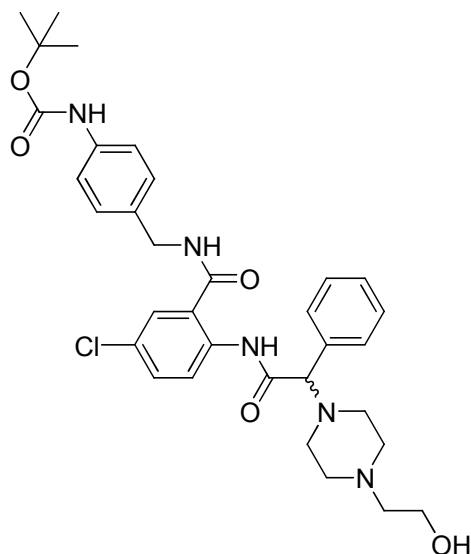
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 293 (15), 633 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{28}H_{30}ClIN_4O_3$   $[M]^+$ : 632.1051, gefunden: 532.1073.

**(R,S)-tert-Butyl-4-((5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzoylamino)methyl)phenylcarbamate {Schl-21281} (168)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-tert-Butyl-4-((5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzoylamino)phenylcarbamate (2.41 g, 4.56 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.68 mL, 13.7 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.27 mL, 9.12 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.18 g (42% d. Th.)

$C_{33}H_{40}ClN_5O_5$  (622.15)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 133 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.51 (s, 9H, 3  $CH_3$ ), 2.54-2.62 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.73 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.62 (t, 2H,  $^3J = 4.7$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.92 (s, 1H, CH), 4.52-4.56 (m, 2H,  $CH_2$ ), 6.72 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ), 7.00 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ), 7.18 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.28-7.33 (br, m, 5H,  $H$ -Aryl), 7.35-7.38 (m, 2H,  $H$ -Aryl), 7.47 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.42 (d, 2H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.83 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 28.3 (3  $CH_3$ ), 43.3 ( $CH_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 57.2 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.4 (2  $CH_2$ ), 77.2 (CH), 80.7 (O-C-( $CH_3$ )<sub>3</sub>), 96.8 ( $CH$ -Aryl), 118.9 (2  $CH$ -Aryl), 123.0 (C-Aryl), 123.2 ( $CH$ -Aryl), 126.7 ( $CH$ -Aryl), 128.0 (2  $CH$ -Aryl), 128.1 ( $CH$ -Aryl), 128.5 ( $CH$ -Aryl), 128.8 (3  $CH$ -Aryl), 132.0 (C-Aryl), 132.2 (C-Aryl), 135.4 (C-Aryl), 137.1 (C-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 152.8 (NH-C=O), 167.3 (NH-C=O), 170.6 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3301 (w), 2973 (w), 2935 (w), 2822 (w), 1694 (m), 1646 (m), 1595 (m), 1501 (s), 1452 (m), 1310 (m), 1235 (m), 1154 (s), 1052 (m), 1013 (m), 828 (m), 745 (m), 698 (m), 506

(m), 418 (m).

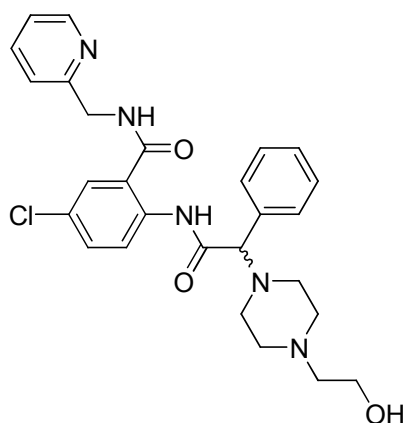
**MS (ESI)**

m/z (%): 622 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 644 (18) [M+Na]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 621.2718, gefunden: 621.2726.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid {Schl-21286} (139)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(pyridin-2-ylmethyl)benzamid (1.22 g, 2.94 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.08 mL, 8.82 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.82 mL, 6.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 471 mg (32% d. Th.)

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (508.01)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 71 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.52-2.65 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.74 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.62-3.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.95 (s, 1H, CH), 4.76 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.24-7.33 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.36-7.41 (br, m, 3H, H-Aryl), 7.61 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.70-7.74 (m, 1H, H-Aryl), 7.78 (br, s, 1H, HN-C=O), 8.50-8.53 (m, 1H, H-Aryl), 8.58 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, H-Aryl), 11.91 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 44.5 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.3 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.3 (2 CH<sub>2</sub>), 76.8 (CH), 121.8 (CH-Aryl), 122.7 (CH-Aryl), 122.9 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 126.8 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 132.1 (C-Aryl), 135.5 (C-Aryl), 137.0 (CH-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 149.1 (CH-Aryl), 155.4 (C-Aryl), 167.3

(NH-C=O), 170.6 (NH-C=O).

### IR (ATR)

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3258 (w), 3085 (w), 2942 (w), 2821 (w), 1649 (m), 1497 (s), 1436 (m), 1397 (m), 1268 (m), 1133 (m), 1001 (m), 826 (m), 747 (m), 698 (m), 523 (m), 414 (m).

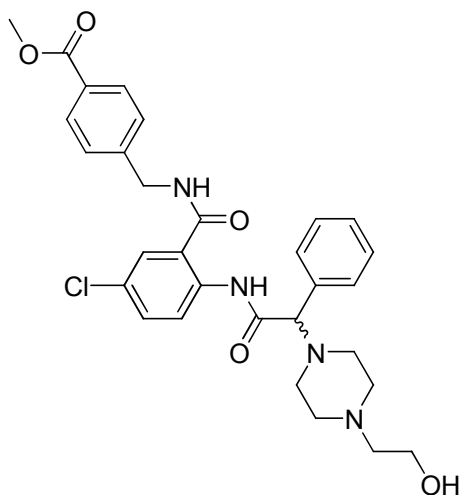
### MS (ESI)

$m/z$  (%): 508 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 530 (54) [M+Na]<sup>+</sup>.

### MS (EI-HRMS)

$m/z$  berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 507.2037, gefunden: 507.2014.

### (R,S)-Methyl-4-((5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-benzoylamino)methyl)benzoat {Schl-21289} (172)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-Methyl-4-((5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzoylamino)methyl)benzoat (2.22 g, 4.70 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.73 mL, 14.1 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.31 mL, 9.40 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.80 g (68% d. Th.)

C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (565.06)  
gelber Feststoff

Smp.: 103 °C

### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.54-2.62 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.73 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.60-3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 1H, CH), 4.68 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.04 (br, s, 1H, HN-C=O), 7.28-7.30 (m, 3H, H-Aryl), 7.34-7.38 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.51 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.99 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H-Aryl), 8.47 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.82 (br, s, 1H, HN-C=O).



**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 43.5 ( $\text{CH}_2$ ), 52.3 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 57.2 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.4 (2  $\text{CH}_2$ ), 77.2 ( $\text{CH}$ ), 122.8 ( $\text{C-Aryl}$ ), 123.0 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 126.7 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.2 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.0 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.5 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.8 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.9 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 129.5 ( $\text{C-Aryl}$ ), 130.0 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 132.3 ( $\text{C-Aryl}$ ), 135.3 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.3 ( $\text{C-Aryl}$ ), 143.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 166.7 ( $\text{COOCH}_3$ ), 167.4 ( $\text{NH-C=O}$ ), 170.6 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3293 (w), 2946 (w), 2820 (w), 1718 (m), 1650 (m), 1500 (s), 1436 (m), 1398 (m), 1267 (s), 1107 (m), 1014 (m), 831 (m), 754 (m), 530 (m), 414 (m), 389 (m).

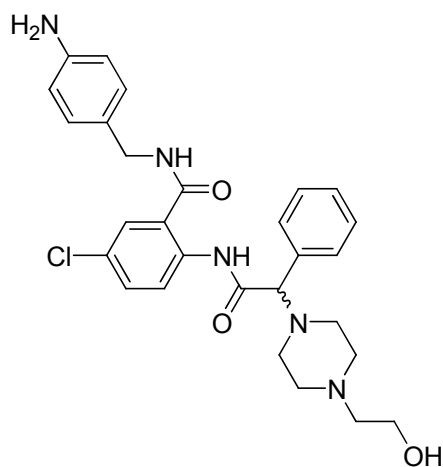
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 565 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 587 (13)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5$   $[\text{M}]^+$ : 564.2139, gefunden: 564.2106.

**(R,S)-N-(4-Aminobenzyl)-5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetylaminobenzamid {Schl-21290} (169)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 2 aus (R,S)-tert-Butyl-4-((5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzoylamino)methyl)phenylcarbamate (0.91 g, 1.46 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (7:1).

Ausbeute: 424 mg (56% d. Th.)

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (522.04)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 115 °C

 **$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.38-2.42 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.55 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 3.47 (t, 2H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.99 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.30-4.42 (br, m, 2H,

$CH_2$ ), 5.05 (br, s, 2H,  $NH_2$ ), 6.55 (d, 2H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.06 (d, 2H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.30-7.37 (br, m, 5H,  $H$ -Aryl), 7.50 (dd, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.76 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.42 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 9.19 (t, 1H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $HN$ -C=O), 12.02 (br, s, 1H,  $HN$ -C=O).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 24.9 ( $CH_2$ ), 28.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 42.9 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 66.9 (2  $CH_2$ ), 78.6 ( $CH$ ), 115.5 (C-Aryl und 2  $CH$ -Aryl), 117.6 (2  $CH$ -Aryl), 117.8 (2  $CH$ -Aryl), 127.3 (2  $CH$ -Aryl), 131.2 (2  $CH$ -Aryl), 132.0 (2  $CH$ -Aryl), 132.2 (C-Aryl), 135.4 (C-Aryl), 137.1 (C-Aryl), 137.9 (C-Aryl), 146.4 (C-Aryl), 148.4 ( $NH$ -C=O), 167.6 ( $NH$ -C=O).

### IR (ATR)

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3327 (w), 2940 (w), 2822 (w), 1639 (m), 1499 (s), 1451 (m), 1398 (m), 1285 (m), 1267 (m), 1132 (m), 1011 (m), 825 (m), 798 (m), 585 (m), 493 (m), 416 (m).

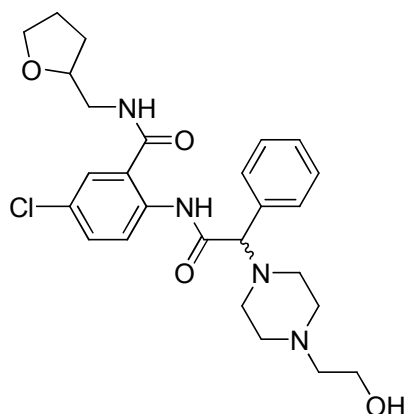
### MS (ESI)

$m/z$  (%): 522 (100)  $[M+H]^+$ , 544 (10)  $[M+Na]^+$ .

### MS (EI-HRMS)

$m/z$  berechnet für  $C_{28}H_{32}ClN_5O_3$   $[M]^+$ : 521.2194, gefunden: 521.2181.

### (R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)benzamid {Schl-21299} (136)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)benzamid (1.47 g, 3.60 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.33 mL, 10.8 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.00 mL, 7.20 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.14 g (63% d. Th.)

$C_{26}H_{33}ClN_4O_4$  (501.02)  
gelber Feststoff

Smp.: 85 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 1.56-1.67 (m, 1H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 1.92-1.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Tetrahydrofurfuryl), 2.02-2.10 (m, 1H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 2.60 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.68 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.79 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.29-3.41 (m, 1H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 3.67 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.1 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.74-3.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88-3.93 (m, 1H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 3.96 (s, 1H, CH), 4.04-4.09 (m, 1H, *H*-Tetrahydrofurfuryl), 6.66 (br, s, 1H, HN-C=O), 7.28-7.33 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.36 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, *H*-Aryl), 7.40 (dd, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, *H*-Aryl), 7.46 (m, 1H, *H*-Aryl), 8.50 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, *H*-Aryl), 11.79 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 25.8 (CH<sub>2</sub>-Tetrahydrofurfuryl), 28.8 (CH<sub>2</sub>-Tetrahydrofurfuryl), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 52.7 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.0 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.6 (2 CH<sub>2</sub>), 68.2 (CH<sub>2</sub>-Tetrahydrofurfuryl), 76.5 (CH), 77.3 (CH), 122.8 (C-Aryl), 122.9 (CH-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 126.6 (2 CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.5 (CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 132.1 (C-Aryl), 135.3 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O), 170.2 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3282 (w), 3066 (w), 2941 (w), 2821 (w), 1647 (m), 1575 (m), 1499 (s), 1452 (m), 1398 (m), 1267 (m), 1134 (m), 1069 (m), 1011 (m), 828 (m), 698 (m), 523 (m), 415 (m).

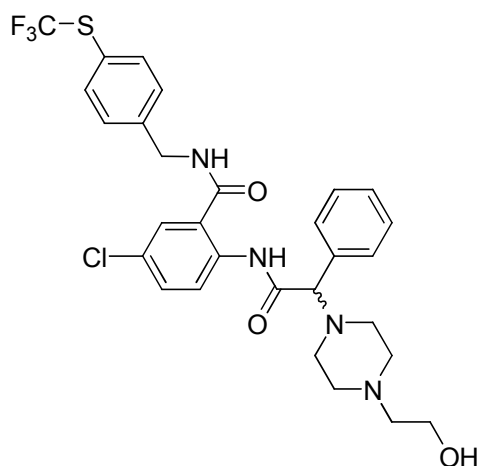
**MS (ESI)**

*m/z* (%): 501 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 523 (17) [M+Na]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

*m/z* berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 500.2190, gefunden: 500.2185.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-(trifluormethylsulfanyl)benzyl)benzamid {Schl-21300} (165)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-trifluoromethylsulfanyl)benzyl)benzamid (0.24 g, 0.47 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.73 mL, 1.41 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.13 mL, 0.94 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 151 mg (53% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (607.09)

gelber Feststoff

Smp.: 89 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.59 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.68 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.81 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.55 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.95 (s, 1H, CH), 4.59-4.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, HN-C=O), 7.27-7.29 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.32-7.37 (m, 3H, *H*-Aryl), 7.38 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, *H*-Aryl), 7.51 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 7.63 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, *H*-Aryl), 8.47 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 11.86 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 43.2 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.0 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.5 (2 CH<sub>2</sub>), 76.7 (CH), 122.6 (C-Aryl), 123.0 (CH-Aryl), 123.7 (CH-Aryl), 126.7 (CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.5 (2 CH-Aryl), 128.6 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 132.3 (C-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 136.7 (2 C-Aryl), 137.3 (CH-Aryl), 141.0 (C-Aryl), 167.4 (NH-C=O), 170.5 (NH-C=O).

Der CF<sub>3</sub>-Kohlenstoff ist im Spektrum überlagert.

**IR (ATR)**

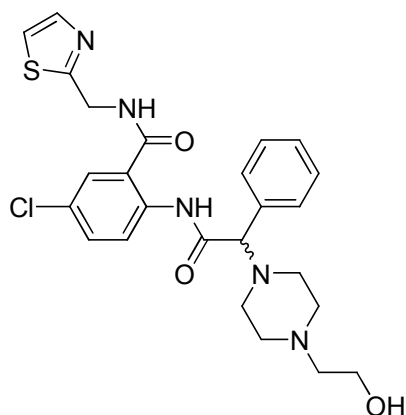
ν (cm<sup>-1</sup>): 3281 (w), 3065 (w), 2939 (w), 2822 (w), 1651 (m), 1501 (s), 1451 (m), 1398 (m), 1287 (m), 1267 (m), 1112 (s), 1083 (s), 1011 (m), 996 (m), 827 (m), 697 (m), 504 (m), 416 (m).

**MS (ESI)**

m/z (%): 607 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 606.1679, gefunden: 606.1680.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(thiazol-2-ylmethyl)benzamid {Schl-21302} (138)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(thiazol-2-ylmethyl)benzamid (0.84 g, 2.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.74 mL, 6.00 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.56 mL, 4.00 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 528 mg (51% d. Th.)

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (514.04)  
gelber Feststoff

Smp.: 84 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.60-2.70 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.82 (br, s, 4H, Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.66-3.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.97 (s, 1H, CH), 4.90-4.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28-7.30 (m, 3H, H-Aryl), 7.34-7.38 (br, m, 4H, H-Aryl), 7.58-7.61 (m, 2H, H-Aryl und HN-C=O), 7.74-7.75 (m, 1H, H-Aryl), 8.51 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.91 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 41.3 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.1 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.4 (2 CH<sub>2</sub>), 76.5 (CH), 119.7 (CH-Aryl), 122.2 (CH-Aryl), 122.9 (C-Aryl), 126.9 (CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.5 (CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 132.5 (C-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 137.5 (C-Aryl), 142.5 (CH-Aryl), 166.8 (NH-C=O), 167.5 (NH-C=O), 170.6 (N=C-S).

**IR (ATR)**

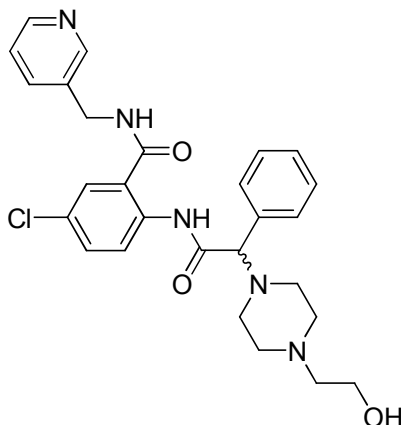
ν (cm<sup>-1</sup>): 3231 (w), 3062 (w), 2941 (w), 2821 (w), 1651 (m), 1498 (s), 1451 (m), 1398 (m), 1268 (m), 1136 (m), 1012 (m), 829 (m), 698 (m), 594 (m), 525 (m), 416 (m).

**MS (ESI)**

m/z (%): 514 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 513.1601, gefunden: 513.1608.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(pyridin-3-ylmethyl)benzamid {Schl-21305} (140)**

Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(pyridin-3-ylmethyl)benzamid (1.53 g, 3.70 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.36 mL, 11.1 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.03 mL, 7.40 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (7:1).

Ausbeute: 236 mg (13% d. Th.)

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (508.01)

gelber Feststoff

**Smp.:** 104 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.63-2.75 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.87 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.71 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.96 (s, 1H, CH), 4.57-4.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27-7.31 (br, m, 4H, H-Aryl), 7.33-7.35 (m, 3H, H-Aryl), 7.45 (t, 1H, HN-C=O), 7.56 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.68-7.70 (m, 1H, H-Aryl), 8.47 (m, 2H, H-Aryl), 8.62 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, H-Aryl), 11.93 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 41.5 (CH<sub>2</sub>), 52.8 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 56.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 60.0 (2 CH<sub>2</sub>), 76.1 (CH), 121.0 (CH-Aryl), 122.9 (C-Aryl), 123.8 (C-Aryl), 127.1 (CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (CH-Aryl), 129.0 (2 CH-Aryl), 132.5 (CH-Aryl), 133.8 (CH-Aryl), 134.9 (C-Aryl), 135.5 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 148.8 (CH-Aryl), 149.2 (CH-Aryl), 167.7 (NH-C=O), 170.0 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3235 (w), 2942 (w), 2822 (w), 1649 (m), 1575 (m), 1500 (s), 1452 (m), 1398 (m), 1269 (m), 1133 (m), 1012 (m), 830 (m), 699 (m), 523 (m), 415 (m).

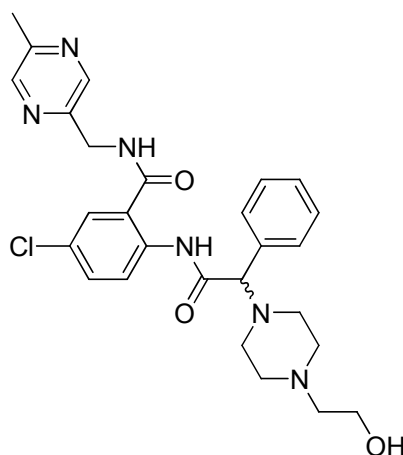
**MS (ESI)**

m/z (%): 508 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 507.2037, gefunden: 507.2042.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-((5-methylpyrazin-2-yl)methyl)benzamid {Schl-21307}**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-((5-methylpyrazin-2-yl)methyl)-benzamid (1.29 g, 3.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.10 mL, 9.00 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.84 mL, 6.00 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (7:1).

Ausbeute: 621 mg (40% d. Th.)

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (523.03)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 80 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.57 (br, m, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 2.67 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.75 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.66 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.95 (s, 1H, CH), 4.74 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.26-7.31 (m, 3H, H-Aryl), 7.34-7.37 (m, 3H, H-Aryl), 7.54 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, HN-C=O), 7.57 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.42 (s, 1H, H-Aryl), 8.51 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 8.57 (s, 1H, H-Aryl), 11.89 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 21.2 (CH<sub>3</sub>), 42.4 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.4 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.4 (2 CH<sub>2</sub>), 76.7 (CH), 122.5 (C-Aryl), 122.9 (CH-Aryl), 126.8 (CH-Aryl), 128.0 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 132.3 (CH-Aryl), 135.4 (CH-Aryl), 137.4 (C-Aryl), 142.7 (C-Aryl), 143.6 (C-Aryl), 148.5 (C-Aryl), 153.0 (C-Aryl), 167.5 (NH-C=O), 170.6 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3244 (w), 2939 (w), 2819 (w), 1650 (m), 1575 (m), 1497 (s), 1445 (m), 1397 (m), 1268 (m), 1154 (m), 1034 (m), 1011 (m), 830 (m), 719 (m), 518 (m), 408 (s).

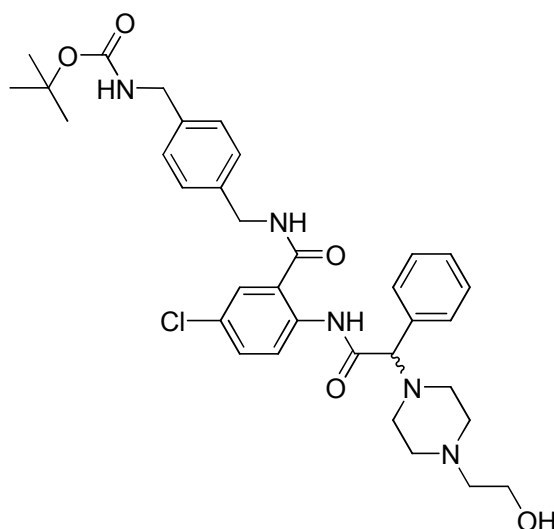
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 523 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 545 (45) [M+Na]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 522.2146, gefunden: 522.2124.

**(R,S)-tert-Butyl-4-((5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzoylamino)methyl)benzylcarbamate {Schl-21316} (170)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-tert-Butyl-4-((5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzoylamino)methyl)benzylcarbamate (2.17 g, 4.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.47 mL, 12.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.11 mL, 8.00 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (7:1).

Ausbeute: 1.31 g (51% d. Th.)

C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (636.18)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 113 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.45 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>), 2.56-2.80 (br, m, 10H, 4 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.62 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.91 (s, 1H, CH), 4.25 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.56-4.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.18 (br, s, 1H, HN-C=O), 7.20 (br, s, 4H, H-Aryl), 7.28-7.30 (m, 3H, H-Aryl), 7.32-7.35 (m, 3H, H-Aryl), 7.51 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, H-Aryl), 8.40 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.81 (br, s, 1H, HN-C=O).



**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 28.4 (3  $\text{CH}_3$ ), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 57.1 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.5 (2  $\text{CH}_2$ ), 77.3 ( $\text{CH}$ ), 79.6 ( $\text{O}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$ ), 123.2 ( $\text{C-Aryl}$ ), 123.3 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 126.8 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.4 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.6 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.1 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.5 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.7 (3  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.8 (3  $\text{CH-Aryl}$ ), 132.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 135.4 ( $\text{C-Aryl}$ ), 136.7 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.1 ( $\text{C-Aryl}$ ), 138.8 ( $\text{C-Aryl}$ ), 156.1 ( $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ ), 167.3 ( $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ ), 170.5 ( $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3309 (w), 2932 (w), 2822 (w), 1683 (m), 1649 (m), 1499 (s), 1452 (m), 1397 (m), 1251 (m), 1160 (m), 1012 (m), 828 (m), 748 (m), 698 (m), 519 (m), 414 (m).

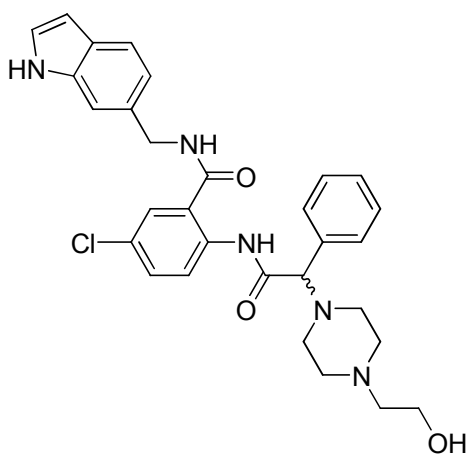
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 636 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_5$   $[\text{M}]^+$ : 635.2874, gefunden: 635.2826

**(*R,S*)-*N*-((1*H*-Indol-5-yl)methyl)-5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21318} (192)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-*N*-((1*H*-Indol-6-yl)methyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid (1.58 g, 3.50 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.29 mL, 10.5 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.97 mL, 7.00 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (10:1).

Ausbeute: 148 mg (8% d. Th.)

$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (546.06)

gelber Feststoff

**Smp.:** 124 °C

**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.35-2.39 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.54 (br, s, 4H, Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 3.42-3.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.99 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.40 (br, s, 1H,  $\text{OH}$ ), 4.55-

4.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.40 (t, 1H,  $^4J = 2.1$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ), 7.15 (dd, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ), 7.28-7.38 (m, 7H,  $H\text{-Aryl}$ ), 7.51 (dd, 1H,  $^3J = 9.00$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ), 7.55 (br, s, 1H,  $H\text{-Aryl}$ ), 7.80 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ), 8.42 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H\text{-Aryl}$ ), 9.33 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $\text{HN-C=O}$ ), 11.04 (br, s, 1H,  $\text{HN-C=O}$ ), 12.04 (br, s, 1H,  $\text{HN-Aryl}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 58.0 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 59.9 (2  $\text{CH}_2$ ), 76.8 ( $\text{CH}$ ), 100.8 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 111.1 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 118.9 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 121.0 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 121.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 123.5 ( $\text{C-Aryl}$ ), 125.5 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 126.3 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.5 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.6 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.8 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.3 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.7 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 129.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 131.1 ( $\text{C-Aryl}$ ), 135.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 135.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 166.1 ( $\text{NH-C=O}$ ), 170.0 ( $\text{NH-C=O}$ ).

### IR (ATR)

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3272 (w), 2937 (w), 2821 (w), 1642 (m), 1498 (s), 1451 (m), 1397 (m), 1285 (m), 1264 (m), 1134 (m), 1011 (m), 796 (m), 725 (m), 698 (m), 506 (m), 419 (m).

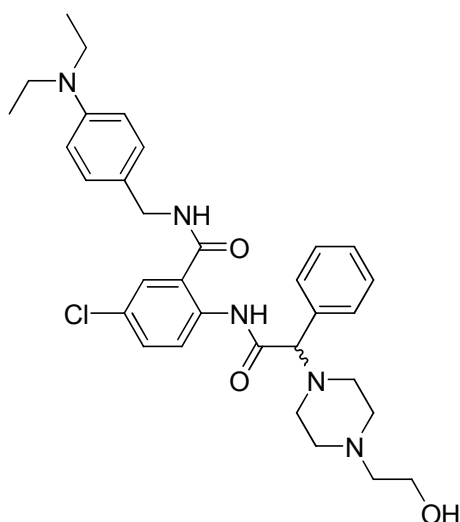
### MS (ESI)

$m/z$  (%): 219 (14), 381 (13), 546 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### MS (EI-HRMS)

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 545.2194, gefunden: 545.2179.

### (R,S)-5-Chlor-N-(4-(diethylamino)benzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21322} (186)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-diethylamino)benzylbenzamid (0.25 g, 0.50 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.18 mL, 1.50 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.14 mL, 1.00 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 125 mg (43% d. Th.)

$C_{32}H_{40}ClN_5O_3$  (578.14)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 90 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 1.16 (t, 6H,  $^3J = 7.1$  Hz, 2  $CH_3$ ), 2.65-2.70 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 3.11 (br, s, 4H, Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.35 (q, 4H,  $^3J = 7.1$  Hz, 2  $CH_2$ ), 3.76-3.79 (m, 2H,  $CH_2OH$ ), 4.03 (s, 1H, CH), 4.51 (d, 2H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $CH_2$ ), 6.52 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ), 6.65 (d, 2H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.15 (d, 2H,  $^3J = 8.7$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.32-7.38 (br, m, 6H,  $H$ -Aryl), 7.43-7.45 (m, 1H,  $H$ -Aryl), 8.50 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 11.98 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 12.5 (2  $CH_3$ ), 44.4 (2  $CH_2$ ), 52.9 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 56.6 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 60.4 (2  $CH_2$ ), 77.2 (CH), 118.8 (3  $CH$ -Aryl), 122.9 ( $CH$ -Aryl), 123.0 ( $C$ -Aryl), 123.1 ( $C$ -Aryl), 126.5 ( $CH$ -Aryl), 128.2 ( $CH$ -Aryl), 128.7 (2  $CH$ -Aryl), 128.8 (2  $CH$ -Aryl), 128.9 (2  $CH$ -Aryl), 129.0 (2  $C$ -Aryl), 132.2 ( $C$ -Aryl), 137.2 ( $C$ -Aryl), 147.5 ( $NH-C=O$ ), 167.2 ( $NH-C=O$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3269 (w), 2966 (w), 2931 (w), 2823 (w), 1645 (m), 1499 (s), 1466 (m), 1397 (m), 1263 (m), 1152 (m), 1137 (m), 1011 (m), 803 (m), 698 (m), 506 (m), 389 (m).

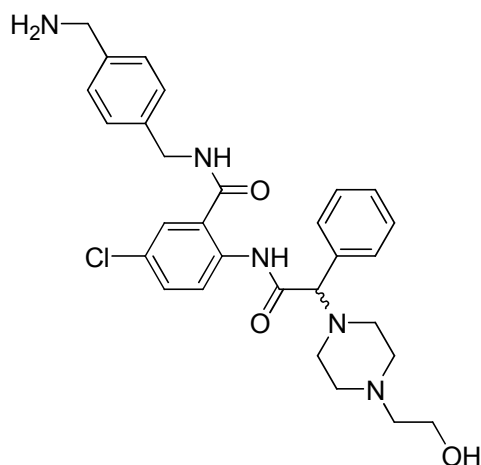
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 578 (100)  $[M+H]^+$ , 600 (35)  $[M+Na]^+$ .

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{32}H_{40}ClN_5O_3$   $[M]^+$ : 577.2820, gefunden: 577.2784

**(R,S)-N-(4-(Aminomethyl)benzyl)-5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21323} (171)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 2 aus (*R,S*)-*tert*-Butyl-4-((5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzoylamino)methyl)benzylcarbammat (1.08 g, 1.70 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (1:1).

Ausbeute: 147 mg (16% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (536.06)  
weißer Feststoff

**Smp.:** 132 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.30-2.34 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.45 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.42 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 1H, CH), 4.52 (br, s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.22-7.33 (br, m, 9H, *H*-Aryl), 7.51 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, *H*-Aryl), 7.81 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 8.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, *H*-Aryl), 9.37 (br, s, 1H, HN-C=O), 11.99 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 42.4 (CH<sub>2</sub>), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 52.7 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 58.3 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 60.1 (2 CH<sub>2</sub>), 76.0 (CH), 121.6 (C-Aryl), 123.3 (CH-Aryl), 126.3 (CH-Aryl), 126.9 (2 CH-Aryl), 127.1 (2 CH-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.3 (2 CH-Aryl), 128.7 (CH-Aryl), 131.2 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 136.6 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 142.8 (C-Aryl), 166.3 (NH-C=O), 170.0 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3282 (w), 2935 (w), 2821 (w), 1647 (m), 1499 (s), 1451 (m), 1398 (m), 1286 (m), 1266 (m), 1134 (m), 1012 (m), 826 (m), 742 (m), 719 (m), 698 (m), 525 (m), 415 (m).

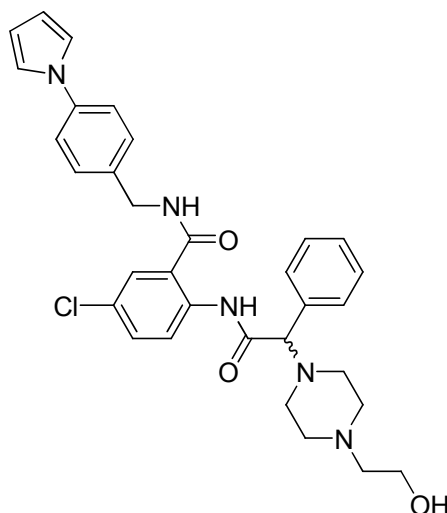
**MS (ESI)**

m/z (%): 536 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 535.2350, gefunden: 535.2367.

**(R,S)-N-(4-(1H-Pyrrol-1-yl)benzyl)-5-chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)benzamid {Schl-21330} (189)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-N-(4-(1H-Pyrrol-1-yl)benzyl)-5-chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)benzamid (1.58 g, 3.30 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.21 mL, 9.90 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.92 mL, 6.60 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.11 g (53% d. Th.)

C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (572.10)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 106 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.63-2.68 (br, m, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.84 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.64-3.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.97 (s, 1H, CH), 4.59-4.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.33 (t, 2H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-Aryl), 6.83 (br, s, 1H, HN-C=O), 7.08 (t, 2H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-Aryl), 7.29-7.38 (br, m, 10H, H-Aryl), 7.49 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 8.50 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.86 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 43.3 (CH<sub>2</sub>), 52.7 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.1 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.5 (2 CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 110.8 (3 CH-Aryl), 119.1 (3 CH-Aryl), 120.6 (3 CH-Aryl), 123.1 (C-Aryl), 126.6 (C-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.8 (3 CH-Aryl), 128.9 (3 CH-Aryl), 132.2 (C-Aryl), 134.8 (C-Aryl), 135.6 (C-Aryl), 137.3 (C-Aryl), 140.2 (NH-C=O), 167.3 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3270 (w), 2939 (w), 2819 (w), 2773 (w), 1649 (m), 1575 (m), 1499 (s), 1451 (m),

1397 (m), 1327 (m), 1266 (m), 1069 (m), 1012 (m), 827 (m), 723 (s), 698 (m), 611 (m), 533 (m), 414 (m).

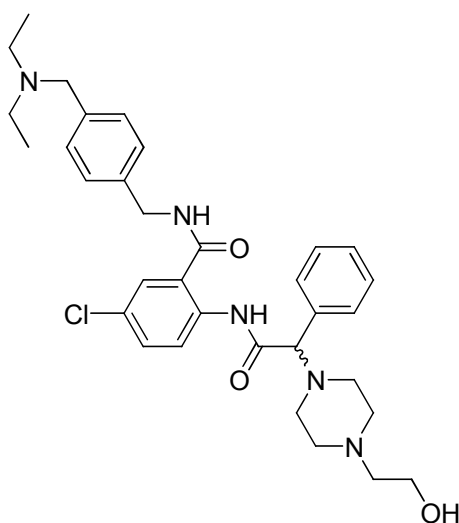
**MS (ESI)**

m/z (%): 572 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 571.2350, gefunden: 571.2343.

**(R,S)-5-Chlor-N-(4-(((diethylamino)methyl)benzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl)amino)benzamid {Schl-21334} (187)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl)amino)-N-(4-(((diethylamino)methyl)benzyl)benzamid (2.34 g, 4.70 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.73 mL, 14.1 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.31 mL, 9.40 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (1:1).

Ausbeute: 1.23 g (44% d. Th.)

C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (592.17)

gelber Feststoff

**Smp.:** 82 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 0.96 (t, 6H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 CH<sub>3</sub>), 2.33 (t, 6H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.44 (q, 8H, Piperazinyl-CH<sub>2</sub> und 2 CH<sub>2</sub>), 3.40-3.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 1H, CH), 4.28 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, OH), 4.50-4.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.29-7.33 (m, 9H, H-Aryl), 7.52 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-Aryl), 7.80 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl) 9.34 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, HN-C=O), 11.96 (br, s, 1H, HN-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 11.6 (2  $\text{CH}_3$ ), 45.9 (2  $\text{CH}_2$ ), 52.7 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 56.5 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 58.3 (2  $\text{CH}_2$ ), 60.1 (2  $\text{CH}_2$ ), 76.0 ( $\text{CH}$ ), 121.7 ( $\text{C-Aryl}$ ), 123.3 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 126.3 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.1 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 127.7 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 127.8 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.3 ( $\text{CH-Aryl}$ ), 128.4 (3  $\text{CH-Aryl}$ ), 128.7 (2  $\text{CH-Aryl}$ ), 131.3 ( $\text{C-Aryl}$ ), 135.7 ( $\text{C-Aryl}$ ), 136.9 ( $\text{C-Aryl}$ ), 137.0 ( $\text{C-Aryl}$ ), 138.6 ( $\text{C-Aryl}$ ), 166.4 ( $\text{NH-C=O}$ ), 170.1 ( $\text{NH-C=O}$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3296 (w), 2965 (w), 2934 (w), 2816 (w), 1650 (m), 1502 (s), 1452 (m), 1398 (m), 1268 (m), 1266 (m), 1154 (m), 1012 (m), 827 (m), 698 (m), 529 (m), 415 (m).

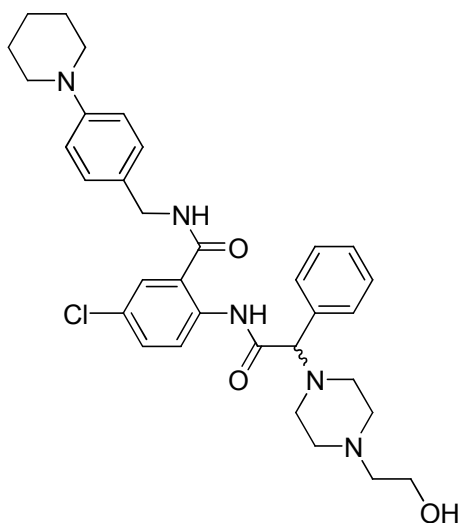
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 592 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 591.2976, gefunden: 591.2949.

**(*R,S*)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-(piperidin-1-yl)benzyl)benzamid {Schl-21336} (191)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-*N*-(4-(piperidin-1-yl)benzyl)benzamid (1.86 g, 3.75 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.38 mL, 11.3 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.04 mL, 7.50 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (1:1).

Ausbeute: 1.05 g (48% d. Th.)

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (590.16)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 110 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 1.55-1.61 (m, 2H, Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 1.67-1.73 (m, 4H, 2 Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 2.59-2.72 (br, m, 6H, 2 Piperaziny-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.87 (br, s, 4H, Piperaziny-CH<sub>2</sub>), 3.14-3.17 (m, 4H, 2 Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 3.66-3.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.98 (s, 1H, CH), 4.55 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.59 (br, s, 1H, HN-C=O), 6.90 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, *H*-Aryl), 7.19 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, *H*-Aryl), 7.31-7.39 (br, m, 6H, *H*-Aryl), 7.44 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, *H*-Aryl), 8.48 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.00 Hz, *H*-Aryl), 11.89 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 24.2 (Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 25.6 (2 Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (2 Piperidiny-CH<sub>2</sub>), 52.8 (2 Piperaziny-CH<sub>2</sub>), 56.8 (2 Piperaziny-CH<sub>2</sub>), 60.0 (2 CH<sub>2</sub>), 77.3 (CH), 116.4 (2 CH-Aryl), 122.9 (2 CH-Aryl), 126.6 (C-Aryl), 127.3 (C-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.3 (2 CH-Aryl), 128.6 (CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 132.3 (C-Aryl), 135.2 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 151.8 (C-Aryl), 167.2 (NH-C=O), 170.2 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3294 (w), 3062 (w), 2932 (w), 2815 (w), 1646 (m), 1500 (s), 1450 (m), 1397 (m), 1234 (m), 1129 (m), 1011 (m), 826 (m), 742 (m), 533 (m), 414 (m).

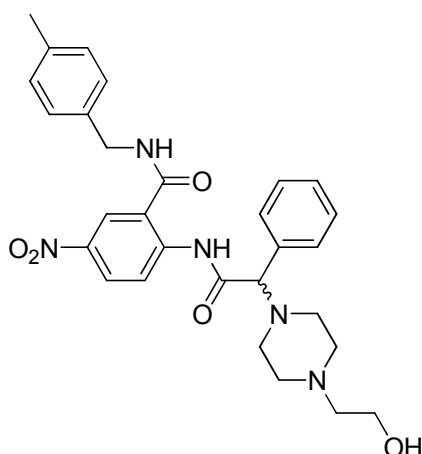
**MS (ESI)**

*m/z* (%): 590 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

*m/z* berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 589.2820, gefunden: 589.2750.

**(R,S)-2-(2-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methylbenzyl)-5-nitrobenzamid {Schl-21338} (132)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methylbenzyl)-5-nitrobenzamid (2.73 g, 6.23 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (2.29 mL, 18.7 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.73 mL, 12.5 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).



Ausbeute: 2.32 g (70% d. Th.)

$C_{29}H_{33}N_5O_5$  (531.60)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 103 °C

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.36 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.71 (br, s, 6H, 2 Piperazinyl- $CH_2$ ,  $NCH_2CH_2OH$ ), 2.90 (br, s, 4H, Piperazinyl- $CH_2$ ), 3.62-3.71 (m, 2H,  $CH_2OH$ ), 4.05 (s, 1H,  $CH$ ), 4.65 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $CH_2$ ), 7.12 (t, 1H,  $^3J = 5.2$  Hz,  $HN-C=O$ ), 7.18 (d, 2H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.25 (d, 2H,  $^3J = 8.0$  Hz,  $H$ -Aryl), 7.31-7.38 (br, m, 5H,  $H$ -Aryl), 8.24 (dd, 1H,  $^3J = 9.3$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.45 (d, 1H,  $^4J = 2.5$  Hz,  $H$ -Aryl), 8.78 (d, 1H,  $^3J = 9.3$  Hz,  $H$ -Aryl), 12.51 (br, s, 1H,  $HN-C=O$ ).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz)

$\delta_C$  (ppm): 21.1 ( $CH_3$ ), 43.8 ( $CH_2$ ), 52.8 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 56.5 (2 Piperazinyl- $CH_2$ ), 59.2 (2  $CH_2$ ), 77.2 ( $CH$ ), 121.3 ( $CH$ -Aryl), 122.8 ( $CH$ -Aryl), 127.3 ( $C$ -Aryl), 127.6 ( $C$ -Aryl), 128.7 (2  $CH$ -Aryl), 128.9 (2  $CH$ -Aryl), 129.1 (2  $CH$ -Aryl), 129.6 (4  $CH$ -Aryl), 134.3 ( $C$ -Aryl), 137.8 ( $C$ -Aryl), 141.9 ( $C$ -Aryl), 144.6 ( $C$ -Aryl), 166.8 ( $NH-C=O$ ), 170.9 ( $NH-C=O$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3279 (w), 3085 (w), 2940 (w), 2821 (w), 1651 (m), 1498 (s), 1443 (m), 1338 (s), 1275 (s), 1152 (m), 1134 (m), 1011 (m), 791 (m), 747 (m), 698 (m), 583 (m), 473 (m), 412 (m).

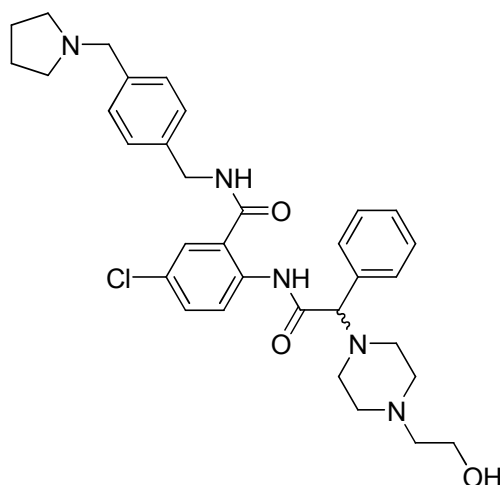
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 532 (100)  $[M+H]^+$ .

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $C_{29}H_{33}N_5O_5$   $[M]^+$ : 531.2482, gefunden: 531.2439.

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)benzamid {Schl-21340} (190)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-benzamid (0.51 g, 1.03 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.38 mL, 3.09 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.29 mL, 2.06 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (1:1).

Ausbeute: 212 mg (35% d. Th.)

C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (590.16)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 83 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 1.66-1.69 (m, 4H, 2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 2.33 (t, 6H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.39-2.43 (m, 4H, 2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 2.45 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.42 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 1H, CH), 4.47-4.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27-7.38 (br, m, 9H, H-Aryl), 7.52 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 7.81 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 8.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 9.36 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, HN-C=O), 11.97 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 23.0 (2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 42.8 (CH<sub>2</sub>), 52.7 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 53.3 (2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 58.3 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.2 (2 CH<sub>2</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 76.0 (CH), 121.6 (C-Aryl), 123.3 (CH-Aryl), 126.0 (CH-Aryl), 127.1 (2 CH-Aryl), 127.6 (CH-Aryl), 127.8 (CH-Aryl), 128.3 (2 CH-Aryl), 128.4 (2 CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 131.2 (C-Aryl), 135.7 (C-Aryl), 137.0 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 138.1 (C-Aryl), 166.3 (NH-C=O), 170.0 (NH-C=O).

**IR (ATR)**

ν (cm<sup>-1</sup>): 3261 (w), 3937 (w), 2817 (w), 1648 (m), 1500 (s), 1451 (m), 1398 (m), 1266 (m), 1134 (m), 1011 (m), 826 (m), 745 (m), 523 (m), 414 (m).

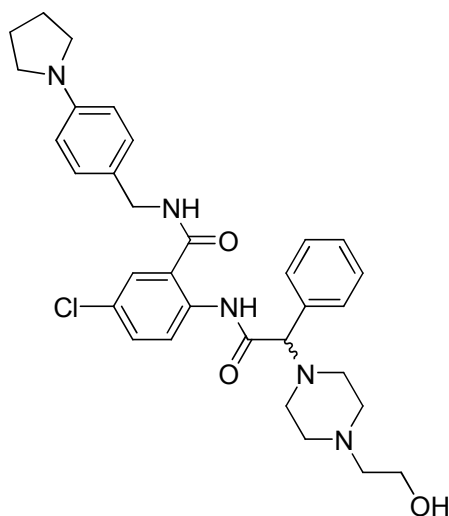
**MS (ESI)**

m/z (%): 590 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 612 (10) [M+Na]<sup>+</sup>.

**MS (EI-HRMS)**

m/z berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 589.2820, gefunden: 589.2858

**(R,S)-5-Chlor-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)benzamid {Schl-21342} (188)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)benzamid (1.01 g, 2.10 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (0.78 mL, 6.30 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.58 mL, 4.20 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 954 mg (79% d. Th.)

C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (576.13)  
gelber Feststoff

**Smp.:** 114 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

δ<sub>H</sub> (ppm): 2.00-2.03 (m, 4H, 2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 2.73 (br, s, 6H, 2 Piperaziny-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.92 (br, s, 4H, 2 Piperaziny-CH<sub>2</sub>), 3.26-3.29 (m, 4H, 2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 3.68-3.75 (br, m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.00 (s, 1H, CH), 4.53 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.51-6.55 (m, 3H, 2H-Aryl und HN-C=O), 7.15-7.18 (m, 2H, H-Aryl), 7.32-7.44 (br, m, 7H, H-Aryl), 8.48 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-Aryl), 11.93 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 25.4 (2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 47.6 (2 Pyrrolidiny-CH<sub>2</sub>), 52.7 (2 Piperaziny-CH<sub>2</sub>), 56.9 (2 Piperaziny-CH<sub>2</sub>), 59.9 (2 CH<sub>2</sub>), 77.2 (CH), 111.8 (2 CH-Aryl), 123.0 (C-Aryl), 123.2 (C-Aryl), 123.3 (CH-Aryl), 126.5 (CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.5 (CH-Aryl), 128.7 (2 CH-Aryl), 128.8 (2 CH-Aryl), 128.9 (2 CH-Aryl), 132.1 (C-Aryl), 135.3

(C-Aryl), 137.1 (C-Aryl), 147.6 (C-Aryl), 167.1 (NH-C=O), 170.3 (NH-C=O).

### IR (ATR)

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3282 (w), 2944 (w), 2821 (w), 1645 (m), 1616 (m), 1500 (s), 1452 (m), 1371 (m), 1287 (m), 1155 (m), 1011 (m), 802 (m), 698 (m), 530 (m), 415 (m).

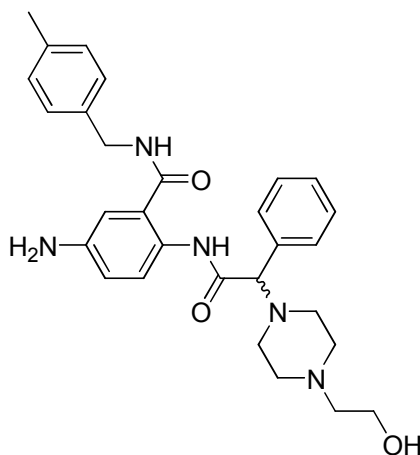
### MS (ESI)

m/z (%): 576 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 598 (15) [M+Na]<sup>+</sup>.

### MS (EI-HRMS)

m/z berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 575.2663, gefunden: 575.2659.

### (R,S)-5-Amino-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methylbenzyl)benzamid {Schl-21343} (133)



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 7 aus (R,S)-2-(2-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetyl-amino)-N-(4-methylbenzyl)-5-nitrobenzamid (1.47 g, 2.76 mmol) und Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (3.10 g, 13.8 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 465 mg (33% d. Th.)

C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (501.62)  
gelber Feststoff

Smp.: 103 °C

### <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_H$  (ppm): 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (br, s, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.46 (br, s, 4H, Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.42-3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.82 (s, 1H, CH), 4.38-4.50 (br, m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.09 (br, s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.62 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, H-Aryl), 6.84 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, H-Aryl), 7.15 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, H-Aryl), 7.25 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H-Aryl), 7.29-7.34 (br, m, 5H, H-Aryl), 7.92 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-Aryl), 9.05 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, HN-C=O), 11.13 (br, s, 1H, HN-C=O).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 42.1 ( $\text{CH}_2$ ), 52.7 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 58.2 (2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ), 60.0 (2  $\text{CH}_2$ ), 76.1 ( $\text{CH}$ ), 112.5 ( $\text{CH}$ -Aryl), 116.2 ( $\text{CH}$ -Aryl), 121.8 ( $\text{C}$ -Aryl), 124.5 ( $\text{C}$ -Aryl), 126.7 ( $\text{CH}$ -Aryl), 127.2 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 127.8 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 128.2 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 128.7 (2  $\text{CH}$ -Aryl), 128.8 ( $\text{CH}$ -Aryl), 135.7 ( $\text{C}$ -Aryl), 136.4 ( $\text{C}$ -Aryl), 136.5 ( $\text{C}$ -Aryl), 144.3 ( $\text{C}$ -Aryl), 166.2 ( $\text{NH}$ - $\text{C}=\text{O}$ ), 168.5 ( $\text{NH}$ - $\text{C}=\text{O}$ ).

**IR (ATR)**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3334 (w), 2938 (w), 2819 (w), 1644 (m), 1512 (s), 1435 (m), 1264 (m), 1011 (m), 747 (m), 698 (m), 475 (m).

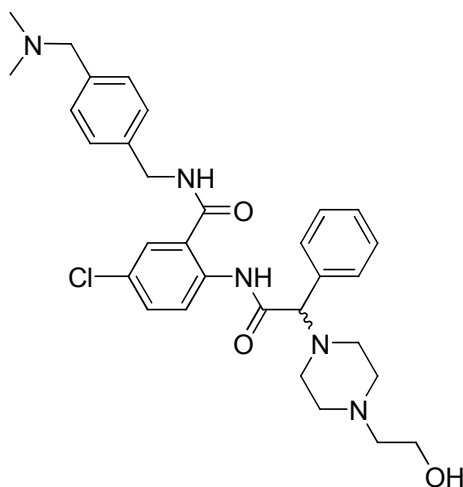
**MS (ESI)**

$m/z$  (%): 502 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 524 (38)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**MS (EI-HRMS)**

$m/z$  berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 501.2740, gefunden: 501.2726.

**(*R,S*)-5-Chlor-*N*-(4-((dimethylamino)methyl)benzyl)-2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetylaminobenzamid {Schl-21346} (185)**



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (*R,S*)-5-Chlor-2-(2-chlor-2-phenylacetylaminobenzamid)-*N*-(4-((dimethylamino)methyl)benzyl)benzamid (1.41 g, 3.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.10 mL, 9.00 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (0.84 mL, 6.00 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (1:1).

Ausbeute: 406 mg (24% d. Th.)

$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_3$  (564.12)

gelber Feststoff

**Smp.:** 95 °C

 **$^1\text{H}$ -NMR** (DMSO- $d_6$ , 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.38 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.57-2.64 (m, 6H, 2 Piperazinyl- $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.75 (s,

4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.62-3.65 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OH und CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 1H, CH), 4.64 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.08 (br, s, 1H, HN-C=O), 7.29-7.34 (m, 6H, H-Aryl), 7.35-7.40 (m, 4H, H-Aryl), 7.54 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, H-Aryl), 8.45 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-Aryl), 11.84 (br, s, 1H, HN-C=O).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz)

δ<sub>C</sub> (ppm): 43.5 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (2 CH<sub>3</sub>), 52.6 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.4 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.4 (2 CH<sub>2</sub>), 63.0 (CH<sub>2</sub>), 76.7 (CH), 123.1 (C-Aryl), 123.2 (C-Aryl), 126.8 (CH-Aryl), 127.8 (2 CH-Aryl), 128.1 (CH-Aryl), 128.4 (CH-Aryl), 128.8 (4 CH-Aryl), 130.3 (3 CH-Aryl), 132.1 (C-Aryl), 135.5 (C-Aryl), 137.2 (C-Aryl), 137.6 (C-Aryl), 167.3 (NH-C=O), 170.6 (NH-C=O).

### IR (ATR)

ν (cm<sup>-1</sup>): 3259 (w), 2939 (w), 2816 (w), 2772 (w), 1647 (m), 1500 (s), 1452 (m), 1398 (m), 1266 (m), 1153 (m), 1012 (m), 828 (m), 740 (m), 698 (m), 528 (m), 414 (m).

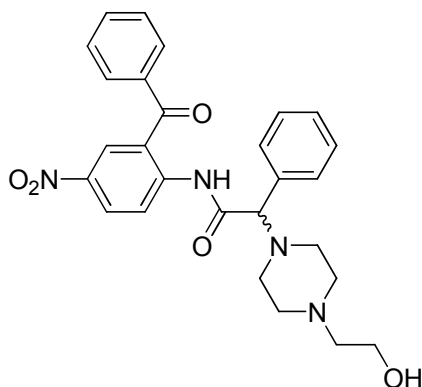
### MS (ESI)

m/z (%): 564 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

### MS (EI-HRMS)

m/z berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 563.2663, gefunden: 563.2665.

### (R,S)-N-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-phenylacetamid {Schl-21347}



Gemäß Allgemeiner Arbeitsvorschrift AAV 1 aus (R,S)-(2-Benzoyl-4-nitrophenyl)-2-chlor-2-phenylacetamid (1.97 g, 5.00 mmol) und 2-(Piperazin-1-yl)ethanol (1.84 mL, 15.0 mmol) unter Zugabe von Triethylamin (1.39 mL, 10.0 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgte mittels SC mit DCM/MeOH (10:1).

Ausbeute: 1.22 g (50% d. Th.)

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>(488.54)  
gelber Feststoff

Smp.: 141 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.0 MHz)

$\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2.62 (br, s, 6H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.73 (br, s, 4H, 2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.07 (s, 1H, CH), 7.31-7.39 (m, 5H, *H*-Aryl), 7.58 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, *H*-Aryl), 7.71 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, *H*-Aryl), 7.77-7.79 (m, 2H, *H*-Aryl), 8.37 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, *H*-Aryl), 8.46 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, *H*-Aryl), 8.88 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.3 Hz, *H*-Aryl), 12.17 (br, s, 1H, HN-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)

$\delta_{\text{C}}$  (ppm): 52.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 57.5 (2 Piperazinyl-CH<sub>2</sub>), 59.2 (2 CH<sub>2</sub>), 77.6 (CH), 121.4 (*C*-Aryl), 123.7 (*C*-Aryl), 128.2 (CH-Aryl), 128.6 (CH-Aryl), 128.7 (CH-Aryl), 128.9 (4 CH-Aryl), 130.0 (3 CH-Aryl), 133.6 (2 CH-Aryl), 134.5 (CH-Aryl), 137.3 (*C*-Aryl), 141.5 (*C*-Aryl), 145.0 (*C*-Aryl), 171.6 (NH-C=O), 196.9 (C=O).

**IR (ATR)**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3549 (w), 3166 (w), 2935 (w), 2841 (w), 2815 (w), 1683 (m), 1639 (m), 1524 (s), 1498 (m), 1444 (m), 1339 (s), 1271 (m), 1252 (m), 1131 (m), 1079 (m), 1018 (m), 880 (m), 792 (m), 745 (m), 700 (s), 647 (m), 520 (m), 437 (m).

**MS (ESI)**

*m/z* (%): 489 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 1016 (25) [2M+H]<sup>+</sup>.

**MS (ESI-HRMS)**

*m/z* berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 489.2138, gefunden: 489.2151.

## 6.8 Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Biologischen Testung

### 7.8.1 Biologische Testung auf Inhibition am Dd2-Stamm

Die Testung der *in vitro* Aktivität gegen *P. falciparum* erfolgte durch Yulin WANG, Florian SCHRADER und Svetlana HEINRICH im Arbeitskreis von Prof. Dr. Michael LANZER am Institut für Hygiene, Abteilung Parasitologie der Universität Heidelberg.

#### 7.8.1.1 Methode A

##### **Zellkultur**

Die Versuche wurden mit dem Malaria-Parasiten *P. falciparum* des chloroquinresistenten Dd2-Stammes durchgeführt. Die Kultivierung von *P. falciparum* erfolgte in Petrischalen (10 oder 20 cm Durchmesser) mit RPMI 1640-Medium (enthält L-Glutamin und 25 mM HEPES), das mit 10% humanem Serum (Blutgruppe A), 100 µM Hypoxanthin und 0.01 mg/ml Gentamycin angereichert wurde.<sup>[21]</sup> Humane Erythrozyten der Blutgruppe A dienten *P. falciparum* als Wirtszellen und wurden der Kultur mit einem Hämatokrit von 4% zugesetzt. Die Zellkulturen wurden im Inkubator bei 37 °C unter einer Atmosphäre von 5% O<sub>2</sub>, 3% CO<sub>2</sub> und 95 % relativer Luftfeuchtigkeit gehalten. Für die mikroskopische Untersuchung lebender Zellen und zur Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte wurden mittels Sorbitol synchronisierte Parasiten im frühen Trophozoitenstadium verwendet.<sup>[22]</sup>

##### **Vorbereitung der Wirkstoffe**

Zunächst wurden die Substanzen in DMSO (Mallinckrodt Baker) gelöst (Konzentration: 100 mM). Diese Lösungen wurden mit einem speziellen IC<sub>50</sub>-Medium (RPMI 1640, 10% Serum, 3 µM Hypoxanthin und 0.01 mg/ml Gentamycin) zu einer Endkonzentration von 100 µM verdünnt, so dass die Konzentration von DMSO in der Verwendungslösung weniger als 0.1% betrug.

Für die mikroskopische Untersuchung lebender Zellen wurden die Substanz-Lösungen (in DMSO) mit Ringerlösung (122.5 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1.2 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.8 mM MgCl<sub>2</sub>, 5.5 mM D-Glucose, 1.0 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 10 mM HEPES, pH 7.4 bei 37 °C) zu einer Konzentration von 100 µM verdünnt. Auch hier betrug die Konzentration von DMSO weniger als 0.1%.

##### **Bestimmung der Antimalaria-Aktivität *in vitro***

Der Proliferationstest wurde in 96-well-Mikrotiterplatten<sup>[23]</sup> und jeweils als Doppelbestimmung durchgeführt. Als Positiv-Kontrollsubstanzen dienten Chloroquin und Chinin. In die Vertiefungen wurden 100 µL der Substanzlösungen in acht verschiedenen Verdünnungsstufen (Verdünnungen mit IC<sub>50</sub>-Medium) und zusätzlich 100 µL einer Suspension infizierter Erythrozyten (2.5% Hämatokrit, 0.5% Parasitämie, v.a. Ringstadien) gegeben. Die so vorbereiteten Platten wurden für 48 h bei 37 °C inkubiert. Danach wurde jede Vertiefung mit



0.5  $\mu\text{Ci}$  8-*3H*-Hypoxanthin (Amersham GE Healthcare) in 50  $\mu\text{L}$  IC<sub>50</sub>-Medium versetzt und die Platten wurden für weitere 24 h bei 37 °C inkubiert. Anschließend wurden die Parasiten durch Filtration über Glasfaserfilter mit Hilfe einer Zellernteapparatur geerntet. Die aufgenommene Radioaktivität wurde nach dem Zusatz von 25  $\mu\text{L}$  Szintillationsflüssigkeit pro Vertiefung mit einem Strahlungszähler gemessen.

Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden graphisch mit Hilfe der Hillfunktion des Programms SigmaPlot 9.0 bestimmt.

### **7.8.1.2 Methode B**

#### **Zellkultur**

Die Versuche wurden mit dem Malariaparasiten *P. falciparum* des chloroquinresistenten Dd2-Stammes durchgeführt. Die Kultivierung von *P. falciparum* erfolgte in Petrischalen (10 cm Durchmesser) mit RPMI 1640-Medium (enthält 2 mM L-Glutamin und 25 mM HEPES), das mit 10% humanem Serum (Blutgruppe A), 100  $\mu\text{M}$  Hypoxanthin und 20  $\mu\text{g/ml}$  Gentamycin angereichert wurde. Humane Erythrozyten der Blutgruppe A dienten *P. falciparum* als Wirtszellen und wurden der Kultur mit einem Hämatokrit von 5% zugesetzt. Die Zellkulturen wurden im Inkubator bei 37 °C unter einer Atmosphäre von 5% O<sub>2</sub>, 3% CO<sub>2</sub> und 96 % relativer Luftfeuchtigkeit gehalten. Für die mikroskopische Untersuchung lebender Zellen und zur Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte wurden mittels Sorbitol synchronisierte Parasiten im frühen Trophozoitenstadium verwendet<sup>[22]</sup>.

#### **Vorbereitung der Wirkstoffe**

Zunächst wurden die Substanzen in DMSO gelöst. Diese Lösungen wurden mit dem RPMI-Medium verdünnt, so dass die Endkonzentration von DMSO in der Verwendungslösung weniger als 0.1% betrug.

#### **Bestimmung der Antimalaria-Aktivität *in vitro***

Der Proliferationstest wurde in 96-well-Mikrotiterplatten jeweils als Doppelbestimmung durchgeführt. Als Positiv-Kontrollsubstanz diente Chloroquin. In die Vertiefungen wurden 50  $\mu\text{L}$  der Substanzlösungen in acht verschiedenen Verdünnungsstufen (Verdünnungen mit IC<sub>50</sub>-Medium) und zusätzlich 50  $\mu\text{L}$  einer Suspension infizierter Erythrozyten (1.25% Hämatokrit, 0.5% Parasitämie, v.a. Ringstadien) gegeben. Die so vorbereiteten Platten wurden für 72 h bei 37 °C inkubiert. Anschließend wurden 100  $\mu\text{L}$  Lysepuffer (40 mM Tris, pH 7.5, 10 mM EDTA, 0.016% Saponin, 0.08% Triton X-100), die 8.3  $\mu\text{M}$  SYBR Green enthielten in jede Vertiefung gegeben. Der Inhalt wurde gemischt und die 96-well-Mikrotiterplatten wurden für 1 h unter Lichtausschluss bei RT inkubiert bevor die Fluoreszenz (Anregungswellenlänge 485 nm, Emissionswellenlänge, 520 nm) mittels eines Mikrotiterplatten-Readers (FLUOstar; BMG Labtech) gemessen wurde. Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden graphisch mit Hilfe der Hillfunktion des Programms SigmaPlot 11.0 ermittelt.

### **7.8.2 Biologischen Testung der Zytotoxizität der Substanzen**

Die Testung erfolgte durch Dr. Hans-Martin DAHSE vom Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e.V.- Hans-Knöll-Institut.

Verwendet wurde die Zelllinie HeLa DSMZ ACC 57. Für den Zytotoxizitätstest wurden die HeLa-Zellen zunächst 48 Stunden ohne Testsubstanz auf 96-Well-Mikrotiterplatten vorinkubiert. Danach wurden die Verdünnungen der Testsubstanzen vorsichtig auf die Schicht der HeLa-Zellen aufgetragen und für weitere 72 Stunden inkubiert (37 °C, 5% CO<sub>2</sub>). Anschließend erfolgte eine Fixierung der anhaftenden HeLa-Zellen mit 25% Glutaraldehyd-Lösung und Einfärbung mit einer 0.05%igen Methylenblaulösung. Nach vorsichtigem Waschen wurden die Zellen mit 0.2 mL 0.33 N Salzsäure pro Well suspendiert und die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 660 nm gemessen. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm Magellan (TECAN).

## 7. Literaturverzeichnis

---

- [1] W. L. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth Heinemann, Oxford, **2004**.
- [2] Autorenkollektiv, *Organikum*, 21 Auflage, Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **2001**.
- [3] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *A. J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.
- [4] (Version 4.3.6) von *Jeol USA Inc.*
- [5] *Mestrelab Research*, Santiago de Compostela, Spanien.
- [6] R. D. Dillard, T. T. Yen, P. Stark, D. E. Pavey, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 717-722.
- [7] S. Guttmann, *Helv. Chim. Acta*, **1961**, 44, 721.
- [8] C. Hamdouchi, C. Sanchez-Martinez, J. Gruber, M. del Prado, J. Lopez, A. Rubio, B. A. Heinz, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4333-4341.
- [9] T. H. Webb, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 363-365.
- [10] F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 839-842.
- [11] L. M. Sayre, K. Ling, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 339-350.
- [12] I. A. Moussa, S. D. Banister, C. Beinart, N. Giboureau, A. J. Reynolds, M. Kassiou, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6228-6239.
- [13] P. L. Baker, S. Bullens, S. Bunting, D. J. Burdick, K. S. Chan, T. Deisher, C. Eigenbrot, T. R. Gadeck, R. Gantzios, M. T. Lipary, C. D. Muir, M. A. Napier, R. M. Pitti, A. Padua, C. Quan, M. Stanley, M. Struble, J. Y. K. Tom, J. P. Burnier, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2040-2048.
- [14] C. Fotsch, M. D. Bartberger, E. A. Bercot, M. Chen, R. Cupples, M. Emery, J. Fretland, A. Guram, C. Hale, N. Han, D. Hickman, R. W. Hungate, M. Hayashi, R. Komorowski, Q. Liu, G. Matsumoto, D. J. St. Jean, Jr., S. Ursu, M. Veniant, G. Xu, Q. Ye, C. Yuan, J. Zhang, X. Zhang, H. Tu, M. Wang, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 7953-7967.
- [15] Enzytech Ltd. Patent: WO 2007/20381 A2, **2007**.
- [16] J. Morrison, P. Wan, J. E. T. Corrie, V. R. N. Munasinghe, *Can. J. Chem.* **2003**, 81, 586-597.
- [17] N. P. Dubash, N. K. Mangu, A. Satyam, *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1791-1799.
- [18] M. R. Mallireddigari, V. R. Pallela, E. P. Reddy, M. V. R. Reddy, *Synthesis*, **2005**, 20, 3639-3643.
- [19] J. Das, M. S. Kumar, D. Subrahmanyam, T. V. R. S. Sastry, C. P. Narasimhulu, C. V. L. Rao, M. Kannan, M. Roshaiyah, R. Awasthi, S. N. Patil, H. M. Sarnaik, N. V. S. R. Mamidi, N. Selvakumar, J. Iqbal, *Biorg. & Med. Chem.* **2006**, 14, 8032-8042.
- [20] N. Schwarz, A. Pews-Davtyan, D. Michalik, A. Tillack, K. Krüger, A. Torrens, J. L. Diaz, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5425-5435.
- [21] W. Trager, J. B. Jensen, *Science*, **1976**, 193(4254), 673-675.
- [22] C. Lambros, J. P. Vanderberg, *J. Parasitol.* **1979**, 65, 418-420.
- [23] R. E. Desjardins, C. J. Canfield, J. D. Haynes, J. D. Chulay, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, 16, 710-718.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
ACT	<i>Artemisinin-based combination therapy</i>
ADP	Adenosindiphosphat
ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	<i>Attenuated total reflection</i> (abgeschwächte Totalreflexion)
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CC <sub>50</sub>	halbmaximale zytotoxische Wirksamkeit
CRT	Chloroquin-Resistenz-Transporter
DBPO	Dibenzoylperoxid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dest.	destilliert
DHA	Dihydroartemisinin
DHOD	Dihydroorotat-Dehydrogenase
DHPS	Dihydropteroat-Synthase
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOXP	Desoxy-d-Xylulose-5-Phosphat
DXR	Desoxyxylulose-5-Phosphat-Reduktoisomerase
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	Äquivalent
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
FPIX	Ferriprotoporphyrin IX
FV	Feinvakuum
G6PD	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
ges.	gesättigt

Glu	Glutamat
Gly	Glycin
HeLa	menschliche Epithelzellen eines Zervixkarzinoms
His	Histidin
IC <sub>50</sub>	die Konzentration, die zu einer 50%igen Inhibition des Zellwachstums führt
IPP	Isopentenylidiphosphat
IR	Infrarot
kb	Kilobase
MDR	<i>Multi drug resistance</i>
Met	Methionin
MMV	<i>Medicines for Malaria Venture</i>
MS	Massenspektrum
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>p. a</i>	<i>pro analysi</i>
<i>P.</i>	<i>Plasmodium</i>
<i>Pf</i> CRT	<i>Plasmodium falciparum</i> Chloroquin-Resistenz-Transporter
<i>Pf</i> EMP-1	<i>Plasmodium falciparum</i> erythrocyte membrane protein-1
ppm	<i>parts per million</i>
RF	zum Sieden erhitzen unter Rückfluss
RKI	Robert-Koch-Institut
rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
SC	Säulenchromatographie
Ser	Serin
SI	Selektivitätsindex
SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
Smp.	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 9. Anhang

### 9.1 Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

**Entwicklung von *N*-Acylanthranilsäureamiden als Wirkstoffe gegen *P. falciparum***

selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich gekennzeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den.....  
(Ort, Datum)

(Unterschrift mit Vor- und Zuname) .....

## 9.2 Veröffentlichungen

Aus der vorliegenden Arbeit sind folgende Publikationen und Posterbeiträge hervorgegangen:

### **Publikationen:**

- J. Wiesner, A. Reichenberg, **S. Heinrich**, M. Schlitzer, H. Jomaa, The plastid-like organelle of apicomplexan parasites as drug target, *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 855-871.
- M. Altenlämper, B. Bechem, J. Perruchon, **S. Heinrich**, A. Mädels, R. Ortmann, H-M. Dahse, E. Freuscht, Y. Wang, J. Rath, A. Stich, M. Hitzler, P. Chiba, M. Lanzer, M. Schlitzer, Antimalarial and antitrypanosomal activity of a series of amide and sulfonamide derivatives of a 2,5-diaminobenzophenone. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7690-7697.
- **S. Heinrich**, M. Altenkämper, B. Bechem, J. Perruchon, R. Ortmann, H-M. Dahse, Y. Wang, M. Lanzer, M. Schlitzer, 2-Acylamino-5-chlorobenzophenones with enhanced selectivity towards malaria parasites. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1331-1342.

### **Posterbeiträge:**

- **S. Heinrich**, Y. Wang, M. Lanzer, H-M. Dahse, M. Schlitzer, „Antimalarial Activity of amide derivatives of 5-chloroanthranilic acid“ Annual Meeting on Frontiers in Medicinal Chemistry, Münster, 14.03.-17.03.2010.

## 9.3 Lebenslauf

### Persönliche Daten

.....	
Name	Swetlana Heinrich
Geburtsdatum	25. Mai 1979
Geburtsort	Nowodolinka (Kasachstan)
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

### Schulausbildung

.....	
1986 - 1989	Grundschule in Kasachstan
1989 - 1990	Grundschule in Bad Hersfeld
1991 - 1997	Gymnasialzweig an der Konrad-Duden-Schule in Bad Hersfeld
1997 - 2000	Gymnasiale Oberstufe an der Modellschule Obersberg in Bad Hersfeld

### Beruflicher Werdegang

.....	
2000 – 2003	Berufsausbildung zur Chemielaborantin im Hessischen Dienstleistungszentrum für Gar- tenbau, Landwirtschaft und Naturschutz (HDLGN)
Sommer 2003	zweimonatiges Arbeitsverhältnis als Fachkraft in der Saatgutprüfstelle, HDLGN, Kassel

### Studium

.....	
2003-2008	Pharmazie-Studium an der Philipps- Universität Marburg
2008-2011	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fachbe- reich Pharmazie der Philipps-Universität Mar- burg im Rahmen der Promotion in der Ar- beitsgruppe von Prof. Dr. M. Schlitzer.



## 9.4 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Martin Schlitzer gilt mein besonderer Dank für die überaus interessante Themenstellung und die Möglichkeit in seinem Arbeitskreis mitarbeiten zu dürfen. Seine stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft, seine Ermutigungen und das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie die Gewährleistung wissenschaftlicher Freiräume waren das Fundament auf welchem diese Dissertation aufbaute. Bei Herrn Prof. Dr. Torsten Steinmetzer möchte ich mich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens bedanken. Prof. Dr. Maike Petersen und Prof. Dr. Carsten Culmsee danke ich dafür, dass sie sich als Prüfer zur Verfügung gestellt haben.

Herrn Prof. Dr. Michael Lanzer und seinen Mitarbeitern danke ich für die Bestimmung der *in vitro* Aktivität gegen *P. falciparum*. Herrn Dr. Martin Dahse danke ich für die *in vitro* Testung der Zytotoxizität.

Ein großer Dank gebührt allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Schlitzer, für die tolle Atmosphäre inner- und außerhalb des Labors und die hervorragende Teamarbeit. Besonderer Dank gilt Florian Schrader, Inga Degenhard und Dr. Regina Ortmann deren sorgfältige Durchsicht dieses Manuskriptes und zahlreiche wissenschaftliche Diskussionen einen wesentlichen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonderer Dank gebührt Florian Schrader, der während der Promotionszeit ein verlässlicher und kompetenter Freund war und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Dr. Regina Ortmann danke ich darüber hinaus für die Hilfestellung bei der Nomenklatur der Verbindungen. Ein besonderer Dank gilt auch meinen Auszubildenden Kevin Diels und Tino Guarino, mit denen ich die Freude am „Experimentieren“ teilen durfte und die durch ihr hohes Engagement wertvolle Beiträge zu dieser Arbeit geleistet haben. Andrea Mädels und Wilfried Hess möchte ich für ihre wertvollen praktischen Ratschläge und die wissenschaftliche Unterstützung im Anfangsstadium dieser Arbeit danken. Ein großer Dank gebührt Rainer Müller für die Hilfe bei technischen Problemen und der Versorgung mit allen möglichen Utensilien, ohne die das Arbeiten im Labor nicht möglich gewesen wäre. Folgenden Studenten möchte ich für ihre Mithilfe im Rahmen ihrer Wahlpflichtpraktika danken: Daniel Al-Hinn, Marc Boomgaren, Lina Girma, Henry Termeer, Eva Schäfer. Ferner danke ich den Serviceabteilungen im Fachbereich Pharmazie für die Aufnahme der NMR-Spektren, für die Anfertigung der Massenspektren und Elementaranalysen.

Jens Becker danke ich herzlich für seine Hilfsbereitschaft und das unermüdliche Korrekturlesen dieser Arbeit. Michael Elfferding gilt ein ganz besonderer Dank für die uneingeschränkte Unterstützung, den Trost bei Misserfolgen, das Mitfreuen bei Durchbrüchen und die Motivation durchzuhalten. Der größte Dank gilt meiner Familie, deren bedingungsloser und uneingeschränkter Unterstützung ich mir schon mein ganzes Leben lang sicher sein konnte. Ohne Euch wäre das hier nicht möglich gewesen.

....Danke auch an alle Anderen, die ich vergessen habe.....